UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 33

ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES SUR L'ACTIVITE DIURETIQUE DE LA LYMPHE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1970

par

Raymond François FOURASTÉ

Externe des Hôpitaux,
Moniteur-adjoint de Physiologie Appliquée
et Pharmacologie

MEMBRES DU JURY

MM. BAÏSSET — *Président*

LAPORTE J.
MONTASTRUC
GAYRAL
DALOUS — *Assesseurs*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1970

ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES SUR L'ACTIVITE DIURETIQUE DE LA LYMPHE

« L'eau est la condition première indispensable à toute manifestation vitale, comme à toute manifestation des phénomènes physico-chimiques. »

Claude BERNARD

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 33

ETUDES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES SUR L'ACTIVITE DIURETIQUE DE LA LYMPHE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1970

par

Raymond François FOURASTÉ

Externe des Hôpitaux,
Moniteur-adjoint de Physiologie Appliquée
et Pharmacologie

MEMBRES DU JURY

MM. BAÏSSET	*Président*
LAPORTE J.	*Assesseurs*
MONTASTRUC	
GAYRAL	
DALOUS	

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	Lazorthes.
ASSESSEUR (Médecine)		Monnier.
ASSESSEUR (Pharmacie)		Breuillaud.
DOYENS HONORAIRES		Gorse. Calvet. Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas.

UNIV. LEIDEN BIBL.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM.	Mériel.
Clinique médicale Sud		Gadrat.
Clinique chirurgicale		N...
Clinique chirurgicale et gynécologie		Fabre Pierre.
Clinique chirurgicale et du cancer		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		Pasquié.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		Rieunau.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		Enjalbert.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		Bazex.
Clinique des maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique des maladies infectieuses		Andrieu.
Clinique médicale infantile et puériculture		Sorel.
Clinique médicale de la première enfance		Bardier.
Clinique de neuro-chirurgie		Lazorthes.
Clinique neurologique et psychiatrique		Géraud.
Clinique obstétricale		Pontonnier.
Clinique odonto-stomatologique		Cadenat.
Clinique ophtalmologique		N...
Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale		Calvet.
Clinique de pneumo-phtisiologie		Delaude.
Clinique rhumatologique		Ruffié René.
Accouchement et obstétricie sociale		Jahier.
Anatomie		Bastide.
Anatomie appliquée		Poulhès.
Anatomie pathologique		Fabre Jacques.
Anesthésie et réanimation		Lareng.
Bactériologie et virologie	Mme	Enjalbert.
Biophysique médicale A	MM.	Auvergnat.
Biophysique médicale B		Bru.
Chimie biologique		Valdiguié P.
Electro-radiologie		Marquès.
Embryologie générale		Broussy Jean.
Hématologie		Ruffié Jacques.
Histologie		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Darnaud.
Hygiène et médecine sociale		Monnier.
Immunologie		Ducos.
Médecine légale et médecine du travail		Planques.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et médecine expérimentale		Sendrail.
Pathologie médicale		Ribaut.
Physiologie		Laporte Yves.
Physiologie appliquée et pharmacologie		Baïsset.
Sémiologie et clinique médicale		Laporte Jacq.
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	MM.	Bouissou.
Biochimie médicale		Douste-Blazy.
Histologie et embryologie		Planel.
Maladies infectieuses		Armengaud.
Oto-rhino-laryngologie		Claux.
Pathologie médicale		Boulard.
Physiologie		Montastruc.
Physiologie	MM.	Bessou.
Physique médicale		Commanay.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M.	Fabre Jean.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	Lareng.
Biochimie médicale	MM.	Valdiguié P.
Chirurgie générale		Gédéon.
Chirurgie générale		Sarrazin.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		Eschapasse.
Electroradiologie		Pons.
Electroradiologie		Roulleau.
Histologie et embryologie		Guilhem.
Médecine générale et thérapeutique		Bollinelli.
Ophtalmologie		Déodati.
Pédiatrie		Dalous.
Pneumo-phtisiologie		Miguères.
Neuro-Chirurgie		Espagno Jacq.
Médecine générale et thérapeutique		Suc.
Pédiatrie		Régnier.
Médecine générale		Ribet.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	Estrade.
Médecine générale et thérapeutique		Bès.
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Médecine générale		Arlet Jacques.

AGREGES

Médecine générale	MM.	Calazel.
Médecine générale		Rascol.
Médecine générale		Le Tallec.
Chirurgie générale		Ficat.
Chirurgie générale		Gaubert.
Dermatologie et syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff.
Neurologie et psychiatrie		Gayral.
Obstétrique		Espagno Guy.
Ophtalmologie		Bec.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	Souquet.
Pathologie chirurgicale		Dieulafé.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M.	Laboucarie.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	MM.	N...
Chimie et analytique		Pitet.
Toxicologie, hygiène et hydrologie		Bourbon.
Chimie pharmaceutique		Blanc.
Microbiologie		Breuillaud.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		Caujolle.
Pharmacie galénique et matière médicale		Stanislas.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutique		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	Couturier.
Sciences naturelles	Mme	Caujolle.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM.	Bertrand.
Toxicologie		Broussy G.
Zoologie		Gayrel.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	Lascombes.
Microbiologie	MM.	Michel G.
Pharmacodynamie		Cros Jean.
Physiologie		Dumas J.-C.
Pharmacie galénique		Rouffiac R.
Chimie biologique		Soula G.
Toxicologie		Malbosc R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	Roche.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Antoine BAÏSSET

Professeur de Physiologie appliquée et Pharmacologie,
Directeur Honoraire de l'Institut d'Education Physique,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Par l'intérêt que vous nous avez manifesté et par l'aide bienveillante que vous nous avez apportée, vous nous avez permis de vaincre bien des difficultés et vous avez facilité le déroulement de nos études médicales.

Vos leçons de Pharmacologie, vos conseils si riches en enseignements ont développé en nous le goût des Sciences fondamentales.

Vous nous avez accordé votre confiance en nous recevant dans votre Laboratoire en qualité de Moniteur-Adjoint et vous nous avez ouvert ainsi les domaines passionnants de la Recherche.

Ce travail ne saurait être que le faible témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jacques LAPORTE

Professeur de Séméiologie et Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Nous ne pourrons jamais oublier que nous devons à vos cours de Séméiologie et à l'enseignement que vous nous avez prodigué dans votre Service une large part de la formation clinique que nous avons pu acquérir.

Nous nous souviendrons aussi que vous nous avez toujours réservé un accueil très cordial et que vous nous avez sans cesse encouragé et soutenu dans nos efforts.

Nous voudrions surtout rester marqué par l'exemple de votre grande humanité auprès du malade.

Nous vous demandons de bien vouloir accepter, avec nos sincères remerciements, l'assurance de notre fidélité.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Paul MONTASTRUC

Professeur de Physiologie,
Directeur de l'Institut d'Education Physique,
Docteur ès Sciences.

Votre cours nous ouvrit les perspectives de la Physiologie et de la Pharmacologie.

Nous avons bénéficié, au Laboratoire, de votre haut savoir.

Nous avons rencontré, auprès de vous, une grande chaleur humaine.

Nous voulons vous exprimer ici et notre gratitude et notre vive admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Louis GAYRAL

Professeur agrégé de Neurologie et Psychiatrie,
Médecin des hôpitaux psychiatriques,
Membre de la Société Française de Neurologie,

Durant nos études médicales, vos leçons nous ont incité à nous pencher sur les problèmes psychiatriques.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en siégeant aujourd'hui à notre Jury de Thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Antoine DALOUS

Professeur de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous désirons vous dire combien nous avons apprécié l'enseignement que vous nous avez donné dans le Service de Médecine Infantile et combien nous avons été sensible à la bienveillance que vous nous avez toujours montrée.

A Monsieur Jean COTONAT

Docteur ès Sciences,
Chef de Travaux de Physiologie appliquée et Pharmacologie,
Assistant des hôpitaux.

Sans votre haute compétence et sans votre aide amicale, nous aurions eu les plus grandes difficultés à mener à bien nos recherches.

Nous sommes heureux de pouvoir ici vous remercier chaleureusement.

A Monsieur le Docteur Robert FEDOU

Vous avez voulu nous donner, au cours de notre stage d'Externat en Médecine Sud, la rigueur nécessaire au diagnostic et au traitement.

Nous vous en remercions et nous vous assurons de notre déférente considération.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET PHARMACIE DE TOULOUSE

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX DE TOULOUSE

qu'ils trouvent ici l'expression de la reconnaissance d'un étudiant admiratif.

A Monsieur le Professeur GERAUD

Professeur de Clinique neurologique et psychiatrique,
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur LABOUCARIE

Maître de Conférences associé,
Médecin des Hôpitaux.

qui nous ont ouvert les vastes horizons de la maladie nerveuse et mentale.

Au Docteur Jean FAILLIERES

dont l'enseignement et la haute personnalité nous ont si fortement influencé.

Au Docteur Jean-Claude LIGOU

dont les connaissances et l'humanité suscitent notre profond respect.

Au Docteur Pierre PINEL

qui a été pour nous, au début de notre Externat, un guide à qui nous devons beaucoup.

Au Docteur Michel GARRIGUES

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE APPLIQUEE ET PHARMACOLOGIE

dont l'amabilité et la serviabilité nous ont permis de travailler dans un climat de confiance.

AUX INFIRMIERES DES SALLES VAQUEZ ET WIDAL

dont l'aide toujours souriante nous a été vraiment précieuse au cours de la réalisation de ce travail.

A NOS INSTITUTEURS DE L'ECOLE PAUL-BERT,
A LANNEMEZAN

A NOS PROFESSEURS DU LYCEE MIXTE MICHELET,
A LANNEMEZAN

A TOUS NOS MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

A Madame CARASSUS,
Professeur de Philosophie

qui nous donna le sens de l'Homme et dirigea notre curiosité vers l'examen des problèmes qui le concernent.

Au Docteur Henri UEBERSCHLAG,

qui éveilla définitivement notre vocation de Médecin.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE TOULOUSE

A NOS CAMARADES D'ENFANCE

A NOS CAMARADES DE CLASSE

A NOS CAMARADES DE FACULTE ET DES HOPITAUX

AUX MIENS

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FILLEULS, REMI, BRUNO ET CATHERINE

A TOUTE NOTRE PARENTE

A LA MEMOIRE DE MADAME AGERET

A TOUS NOS AMIS

Au Docteur Pierre PUJO

A André BALLARIN

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'eau, constituant fondamental de la matière vivante, représentant pondéralement 75 % du corps de l'Homme, s'intègre à tous les métabolismes et, par un jeu d'échanges entre la cellule et le milieu extérieur, permet l'apport des métabolites, nutriments ou médicaments nécessaires à l'économie et le rejet des catabolites inutiles ou toxiques à l'organisme.

Ces entrées et sorties s'établissent par un compartiment hydrique extra-cellulaire qui correspond au milieu intérieur défini en 1867 par Claude Bernard; il comporte un ensemble circulant fait du plasma et de la lymphe, un ensemble qui, dans le secteur interstitiel, outre l'eau des espaces lacunaires péri-cellulaires, possède des liquides protecteurs, tels le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse ou la synovie, et des liquides de sécrétions digestives ou d'ultra-filtration rénale.

Dans le permanent va-et-vient qui se fait entre l'eau intracellulaire et le secteur plasmatique en relation constante avec l'extérieur, la lymphe est une voie importante d'échanges qui participe en premier chef au maintien de l'équilibre hydrique dans l'organisme aux côtés du vaste ensemble neuro-hormonal, du rôle des électrolytes, de la membrane cellulaire, du déterminisme de la soif et de l'ajustage rénal, capables d'adapter aux besoins l'ingestion et l'élimination de l'eau; ces mécanismes régulateurs évitent toute variation de la balance hydrique et cherchent immédiatement à compenser les effets de la déshydratation ou de l'hyperhydratation.

Le rôle de la lymphe dans la réponse à un état de surcharge hydrique fait l'objet d'une étude menée à la Faculté de Médecine de Toulouse, par le Laboratoire de Physiologie appliquée et Pharmacologie. Des travaux récemment publiés montrent que la lymphe véhicule un principe diurétique qui serait responsable de la polyurie survenant après une prise massive

d'eau. La surcharge hydrique provoque une hypersécrétion de lymphe. Si l'on dérive cette humeur à l'extérieur par fistule du canal thoracique, la diurèse compensatrice de l'hyperhydratation provoquée n'a pas lieu; elle s'établit, par contre, si l'on réadministre par perfusion la lymphe récoltée à l'orifice de la fistule. Cette même lymphe provenant d'un animal en état d'hyperhydratation forcée déclenche la diurèse chez le rat. L'étude de l'extrait de lymphe et la séparation chromatographique permirent de révéler, au cours d'expériences conduites en 1968 et 1969, la présence dans la lymphe du principe actif. Celui-ci est peu apparent dans la lymphe provenant d'un animal normal. Il est, par contre, évident dans la lymphe recueillie immédiatement après surcharge hydrique.

La lymphe se jetant dans le sang veineux, le principe diurétique se retrouve-t-il dans la circulation périphérique de l'animal éveillé et de l'Homme ? D'autre part, n'est-il pas mis en cause lors des rétentions et surcharges pathologiques entraînées par l'ascite du cirrhotique ?

Notre maître, Monsieur le Professeur Baïsset, nous fit le grand honneur de nous confier cette étude et de nous diriger, par ses humaines leçons, au cours de cette recherche qui devait aussi bénéficier des conseils de Monsieur le Professeur J. Laporte, grâce à qui nous avons pu, dans les Salles Vaquez et Widal, envisager le rôle physio-pathologique de ce principe.

Après avoir situé notre travail au cours d'une

PREMIERE PARTIE,

constituée de

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA SURCHARGE HYDRIQUE,

bases de notre étude, nous apporterons, au cours d'une

DEUXIEME PARTIE,

les résultats de nos

RECHERCHES EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN,

puis, au cours d'une

TROISIEME PARTIE,

ceux obtenus par nos

RECHERCHES SUR L'HOMME NORMAL,

avant d'exposer, dans une

QUATRIEME PARTIE,

les constatations faites par nos

RECHERCHES CHEZ L'HOMME ATTEINT DE CIRRHOSE ETHYLIQUE EN POUSSEE D'ASCITE ET D'OPSIURIE

PREMIÈRE PARTIE

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA SURCHARGE HYDRIQUE

INTRODUCTION

Pour un homme sain « de 70 kg, au repos, normalement alimenté et vivant en climat tempéré, la ration hydrique ingérée sous forme de boisson est de l'ordre de 1 litre par jour. La quantité d'eau contenue dans les aliments solides est de l'ordre de 800 ml par 24 heures.

L'oxydation biologique des substances alimentaires produit de l'anhydride carbonique et de l'eau. La quantité d'eau ainsi fournie par 24 heures est en moyenne de 250 ml ».

Ces normes physiologiques changent selon certaines conditions géographiques (climats, latitude, altitude...), biologiques (âge, sexe, effort...) et sociales (mœurs alimentaires, travail...).

Nous pouvons cependant fixer à 2 litres environ la totalité de l'eau journellement apportée et se répartissant en :

1 litre dû 4 la boisson et en

1 litre provenant des nutriments.

En dessous du litre, il existe un manque d'eau qui peut se traduire par une tendance à la déshydratation.

En dessus des 2 litres, il s'agit d'un excès d'eau, condition de surcharge hydrique.

Cette surcharge peut provenir aussi de l'absorption rapide d'eau; le volume apporté correspond à une quantité excédentaire pour l'organisme; si bien que l'ingestion, en quelques minutes, à la dose de 10 à 20 cc par kg de poids, établit une surcharge hydrique qui ne se verrait pas si cette prise était répartie dans le nycthémère.

La surcharge hydrique peut donc se définir comme un apport d'eau dépassant les quantités habituellement admises chez le mammifère et plus particulièrement chez l'Homme.

Cet état sera obtenu selon deux modes : soit artificiel, soit naturel.

La surcharge hydrique artificielle est le plus souvent effectuée par sonde gastrique chez l'animal éveillé ou par sonde duodénale, ce qui demande anesthésie et laparotomie.

La surcharge hydrique naturelle correspond à l'ingestion massive d'eau. Cette eau peut provenir de l'eau de boisson classique, des eaux minérales (Capvern, Evian, Vittel, Volvic, etc.), ou des liquides dont elle est le constituant fondamental (bouillons, tisanes, etc.).

Absorbée en forte quantité, quels sont sur l'organisme ses effets ?

I. — EFFETS DE LA SURCHARGE HYDRIQUE SUR L'ORGANISME

Comparables chez l'animal et l'Homme, l'ingestion massive et rapide d'eau est suivie de son absorption quasi immédiate par la muqueuse intestinale.

L'eau pénètre tout d'abord au sein du secteur extra-cellulaire. Son transit a lieu selon le cycle suivant.

Le passage se fait dans la lymphe en premier, puis dans le plasma (cette notion résulte d'une mesure de la concentration en Tritium étudiée sur des chiens; le taux, identique dans la lymphe et le plasma pendant les dix premières minutes de l'expérience, sur des chiens normaux, hypophysectomisés ou surrénalectomisés, augmente dans la lymphe dans de fortes proportions entre la dixième et la 90e minute; le Tritium sanguin est alors à un chiffre assez faible et ne reprend une valeur égale à celle de Tritium lymphatique qu'au bout de 120 minutes).

La charge est alors responsable de certaines modifications des liquides extra-cellulaires.

Il y a tout d'abord dilution. Cette dernière apparaît suffisante pour provoquer la baisse de la pression osmotique et modifier la répartition des électrolytes.

Cette baisse de la pression osmotique est environ de 10 à 20 milliosmoles (Hamburger en 1952 observa même une chute de la pression osmotique plasmatique de 38 milliosmoles chez un homme ayant bu 2 litres en 1 heure. Dans la lymphe « l'administration d'eau par voie digestive abaisse la pression osmotique de 295 à 275 milliosmoles dès la première heure »).

Une chute du taux en sodium accompagne ce fait. L'hyponatrémie est constante, l'effondrement dans la lymphe est parallèle à la baisse de la pression osmotique.

Quant au potassium, il est peu changé dans le sang et dans la lymphe. Ici, accru pendant les 2 premières heures, il reprend alors un taux normal.

Il existe ensuite une diminution du taux de l'A.D.H. (les travaux comparatifs, entre les animaux normaux en état d'une

part d'hyperosmolarité créée par du chlorure de sodium et d'autre part de surcharge hydrique égale au 1/20 du poids corporel, ont permis de montrer que dans le dernier cas l'A.D.H. disparaît).

De façon parallèle, l'hémogramme révèle un effondrement des cellules éosinophiles.

A ces manifestations biologiques des liquides extra-cellulaires, la surcharge ajoute une augmentation du volume plasmatique et interstitiel.

L'eau peut ensuite diffuser dans le compartiment cellulaire.

En fait, un quart d'heure à une demi-heure après la boisson de 1 à 2 litres, l'eau commence à s'éliminer par miction; cette diurèse, au début de 50 ml environ, s'accroît rapidement et parvient à son acmé en deuxième heure (1300 cc) pour se poursuivre une heure encore; la polyurie ainsi créée rejette la surcharge en 3 heures environ chez un sujet parfaitement sain.

Quels sont les caractères de cette urine ? Claire, de faible densité, acide, elle présente une baisse en sodium et une élévation des 17-céto-stéroïdes.

En somme, l'ingestion massive d'eau est suivie de polyurie compensatrice; cette dernière dépend de mécanismes d'adaptation.

2. — MECANISME D'ADAPTATION A LA SURCHARGE HYDRIQUE

L'administration de fortes doses d'eau entraîne des réponses endocriniennes.

— Au niveau hypothalamo-pituitaire, tout d'abord, la sécrétion d'hormone antidiurétique est bloquée.

Deux ordres de stimuli déclenchent essentiellement la sécrétion de cette vasopressine-arginine.

• L'élévation de la pression osmotique est le facteur essentiel; découvert en 1947 par Verney qui, après injection intra-carotidienne de solutés hypertoniques glucosés, chloruré-sodés, sulfaté-sodés, localisait, au niveau hypothalamique, des osmo-récepteurs sensibles aux changements de pression; en 1953, Von Euler, dans des expériences analogues, enregistrait, dans cette région, des différences de potentiel.

Nous avons dit que l'apport massif d'eau diminue la pression osmotique; cela est responsable de l'inhibition de la sécrétion d'A.D.H. Le résultat en est une polyurie.

• Les autres stimuli dépendent de la volémie; ils activent des tenso et baro-récepteurs situés dans l'oreillette et les vais-

seaux thoraciques; l'intervention d'un facteur volumétrique participe au blocage de l'A.D.H. par action, cette fois, des baro et tenso-récepteurs.

— Au niveau cortico-surrénalien, ensuite, s'observent deux ensembles de mécanismes régulateurs.

• A la surcharge hydrique, en premier lieu, correspond la stimulation, par l'intermédiaire de la corticotrophine, du cortex surrénalien.

Nous avons noté l'élévation urinaire en 17 céto-stéroïdes; il s'agit de gluco-corticoïdes que sécrète la zone fasciculée du cortex surrénalien; la cortisone et l'hydrocortisone se trouvent ainsi libérées.

En dehors de leur rôle sur le métabolisme des sucres et des protéines, ces hormones contrôlent l'absorption en sodium et la déplétion en potassium; « favorisant la filtration glomérulaire, inhibant (d'autre part) la réabsorption de l'eau, la cortisone et l'hydrocortisone exercent un puissant effet diurétique largement utilisé en thérapeutique »; ces glucocorticoïdes déclenchent, en outre, l'éosinopénie que nous avons signalée après surcharge.

Cette sécrétion fasciculée dépend d'une stimuline anté-hypophysaire : la corticotrophine (A.C.T.H.). Chez l'hypophysectomisé ou sur le surrénalectomisé, le défaut d'éosinopénie et d'accroissement en stéroïdes urinaires, après surcharge hydrique, permet de conclure que la surcharge stimule la sécrétion anté-hypophysaire; une autre preuve vient du dosage des 17-céto-corticoïdes dont le taux, après surcharge hydrique, est comparable à celui qu'on observe après la stimulation de la zone fasciculée par administration de 20 U.I. d'A.C.T.H.

En somme, la surcharge entraîne la production de corticotrophine; cette dernière augmente le taux de cortisone et d'hydrocortisone responsables de la diurèse et de la réabsorption en sodium.

Ces faits furent à l'origine, par Robinson, Power et Kleper en 1941 d'une épreuve pour tester le rôle de la surrénale, simplifiée en 1958 par Mose, Gabrilowe et Soffer.

• A la surcharge hydrique, en second lieu, correspond une activation de la zone glomérulée sécrétrice d'aldostérone.

Cette 18-aldéhyde-corticostérone est une minéralo-corticoïde qui assure la réabsorption du sodium par les tubes contourné et distal du néphron; le rein, parallèlement, excrète du potassium.

Cette action dépend du rapport sanguin en sodium et potassium circulant capable de renseigner directement les cellules sécrétrices; il s'ajoute un mécanisme réflexe faisant intervenir

le pneumogastrique et lié à la stimulation de tenso-récepteurs situés, d'une part, dans l'oreillette droite, et d'autre part, dans la région thyrocarotidienne; le rôle d'une glomérulotrophine épiphysaire est évoqué dans le déterminisme de la sécrétion; des facteurs osmotiques, responsables d'une régulation autonome induisent, eux aussi, la stimulation glomérulée; l'angiotensine, par diminution de l'irrigation rénale, active la sécrétion d'aldostérone; le rôle de la corticotrophine peut, enfin, être cité.

Expérimentalement et cliniquement, la sécrétion d'aldostérone diminue après surcharge hydrique; le rôle de l'hypervolémie en est responsable; les modifications du rapport en sodium et potassium entrent-elles aussi en jeu ?

En fait, il existe toujours une activité de la zone glomérulée; l'étude du sodium révèle un hyponatriurie, parallèle à l'acidification des urines et à la chute du rapport plasmatique en sodium-potassium; si, par un inhibiteur de l'aldostérone (une spironolactone), on bloque cette hormone, le rapport sodium-potassium s'inverse; lors de la surcharge hydrique, il y a donc sécrétion aldostéronique; l'action réflexe de cette sécrétion dépend du pneumogastrique et a été démontrée par section des vagues.

De ces notions, résulte l'explication classique de la polyurie réactionnelle à la surcharge hydrique.

— L'inhibition de l'hormone antidiurétique est responsable, selon le mot de Verney, d'un « diabète insipide physiologique ».

— A ce mécanisme s'ajoute le rôle des perturbations électrolytiques, d'une part, de l'augmentation du débit urinaire, d'autre part, qui se lie aux sécrétions surrénaliennes, soit en gluco-corticoïdes, soit en minéralo-corticoïdes. Ces hormones, si elles induisent, en partie, la polyurie, permettent aussi la correction des troubles des électrolytes.

— Enfin, l'accroissement des débits sanguin et lymphatique sont autant de facteurs qui activent la filtration glomérulaire.

A ces conditions de la polyurie, s'adjoignent les notions nouvelles sur le rôle de la lymphe dans la réponse diurétique à un état de surcharge hydrique.

3. — ROLE DE LA LYMPHE DANS LA REPONSE DIURETIQUE

Le Laboratoire de Physiologie appliquée et Pharmacologie de la Faculté de Toulouse a pu montrer, durant les années 1968-1969, l'activité diurétique de la lymphe.

Rappelons schématiquement les conditions expérimentales et les résultats des travaux qui furent le point de départ de nos recherches personnelles.

— Protocole expérimental

Les expériences sont conduites sur des chiens anesthésiés au chloralose (8 cg/kg de poids). Les animaux porteurs, après laparotomie haute, d'une sonde duodénale, reçoivent une charge hydrique équivalente à 5 % du poids corporel (l'eau est pure, à 37°). Les urines sont recueillies grâce à des cathéters urétéraux installés après laparotomie basse. Le débit lymphatique est enregistré; la lymphe est collectée par l'intermédiaire d'un cathéter introduit dans le canal thoracique, « disséqué au niveau du cou, au voisinage de son abouchement dans la veine sous-clavière »; ainsi, la lymphe est intégralement dérivée de son cours normal et ne va pas se jeter dans la circulation veineuse.

— Résultats

Deux faits concomitants apparaissent. Tout d'abord la surcharge hydrique est lymphagogue; le débit lymphatique s'accroît; l'eau de la charge est très rapidement absorbée par la muqueuse intestinale. Ensuite, à cette lymphogénèse, correspond une « réduction du débit urinaire (antidiurèse) ou tout au moins dans quelques cas l'absence de polyurie de règle chez l'animal normal » à l'état de surcharge hydrique. La polyurie, n'apparaissant pas après remplacement de la lymphe par un même volume de soluté chloruré-sodé, l'antidiurèse n'est donc pas due à un effet d'hypovolémie; la pression sanguine restant constante durant toute l'expérience, elle non plus ne peut être mise en cause.

Seule la soustraction de lymphe semble responsable de l'effet antidiurétique. La preuve en est donnée lorsque la lymphe est ramenée à la circulation veineuse; en effet, l'anastomose du canal thoracique à la veine jugulaire relance la diurèse; la polyurie existe si la lymphe recueillie est injectée soit immédiatement, soit à retardement, dans la veine saphène ou dans la veine jugulaire externe; « l'arrêt de la perfusion réduit ou annule même la polyurie ». Des résultats analogues existent après hypophysectomie ou surrénalectomie.

On conclut donc à la nécessité de la lymphe dans le déclenchement de la polyurie des surcharges hydriques; cette voie lymphatique se fait porteuse d'un principe activant la diurèse.

— Principe diurétique

Ce pouvoir diurétique dépend d'une substance élaborée sous l'action de l'eau et que véhicule la lymphe.

L'extrait sec de lymphe, effectué selon une technique codifiée par Ambard et Schmid, a permis de montrer l'apparition d'un principe inexistant avant surcharge hydrique ou faiblement présent, largement libéré après l'absorption intestinale de l'eau et l'accroissement de la lymphogénèse. Cet extrait, dépourvu

de sodium et de potassium, est pondéralement 2 à 7 fois plus important après surcharge qu'avant; repris par un soluté physiologique, donné à des lots de rats par injection intrapéritonéale, l'extrait réalisé avant surcharge n'entraîne pas de diurèse mais, après surcharge, « exerce une activité diurétique considérable ».

Par chromatographie en couche mince sur gel de silice G, ce principe diurétique peut être mis en évidence après révélation par la ninhydrine.

Nécessaire à la polyurie compensatrice des surcharges hydriques, le principe diurétique est donc véhiculé par la lymphe. Ce fait est lié aux propriétés de l'appareil lymphatique.

• Rappelons que la lymphogénèse dépend, en grande partie, d'un mécanisme physique; les capillaires, fermés en cul de sac à leur extrémité distale et dépourvus de membranes basales, sont perméables. Un jeu de pression s'établit entre la région artérielle et les liquides interstitiels, permettant la diffusion du plasma vers la lymphe; de même, la pression lymphatique, plus élevée que la pression veineuse, permet le retour du liquide vers cette voie qui se comporte comme une pompe aspirante. Ceci explique le passage du principe diurétique de la lymphe vers le sang veineux.

• La circulation lymphatique s'établit donc entre des zones de pression différentes; elle dépend aussi des nombreuses valvules qui interrompent le trajet des veines et des troncs lymphatiques; elle subit les effets de la compression artérielle et musculaire; elle est liée aux différences chimiques qui existent entre plasma et lymphe.

• En effet, d'origine extra-cellulaire, le liquide lymphatique est voisin du plasma; il contient un taux analogue d'électrolytes, de métaux, de composés organiques. La seule différence provient d'un chiffre plus bas en protéines, ce qui explique la possibilité de diffusion entre artères et voies lymphatiques mais aussi, malgré la présence des facteurs de coagulation, l'existence d'un caillot blanc moins rétractile, moins consistant que le caillot sanguin. Par ailleurs, dans la période postprandiale, les chylifères absorbent les corps gras; la lymphe devient alors opalescente, ce qui contraste avec sa limpidité habituelle. Le principe diurétique est porté en même temps que ces diverses substances.

• L'eau pénètre, après surcharge hydrique, par absorption intestinale; elle est un facteur de la lymphogénèse. Mais sécrétion et débit lymphatiques sont contrôlés par les hormones hypophysaires, pancréatiques (insuline), par des médiateurs chimiques (acétyl-choline et adrénaline), par des autacoïdes (histamine et sérotonine), par le système nerveux végétatif et central.

Ainsi élaborée, la lymphe, drainée par un large réseau de capillaires anastomosés entre eux, présents dans tous les tissus sauf les cartilages osseux, la moelle osseuse, le système nerveux central et le placenta, est acheminée par des veines autonomes, valvulées, histologiquement identiques aux vaisseaux sanguins, vers deux troncs principaux : la Grande Veine Lymphatique à droite et le Canal Thoracique à gauche. Ce dernier est le collecteur essentiel, porteur de la quasi-totalité de la lymphe. Il ramène ce liquide à la veine jugulaire. Il est compréhensible qu'en dérivant cette voie, on prive l'organisme des constituants de la lymphe et en particulier du principe diurétique.

L'appareil lymphatique est donc un véritable « appareil de drainage », le Canal Thoracique en étant l'élément principal. La lymphe participe à l'équilibre des liquides extra-cellulaires. « Entre la lymphe et le sang, d'une part, entre la lymphe et les tissus, d'autre part, un continuel échange de matières est établi »; cette définition de Launoy évoque le rôle de l'appareil lymphatique, vecteur de substances puisées dans l'organisme ou apportées à la circulation veineuse. L'apparition de la substance diurétique, étroitement liée à l'absorption de l'eau par l'intestin, permet de penser à cette « hormone diurétique » dont parlait Grinsberg en 1912, recherchée à la même époque par Cowe, puis en 1914, par Haschimoto avec insuccès. Ambard et Schmid, en 1929, accordaient une activité diurétique au tissu intestinal, ce qui n'a pas été confirmé par la suite. Quoiqu'il en soit la lymphe véhicule le principe diurétique.

CONCLUSION

Avant toute expérience de surcharge hydrique, le sérum sanguin de même que la lymphe possèdent un pouvoir antidiurétique qu'on peut mettre en évidence par dosage biologique sur des rats.

Lorsque la lymphe est dérivée de son cours normal et que l'animal est mis en état de surcharge hydrique, le sang veineux conserve son pouvoir antidiurétique; par contre, l'extrait de lymphe élaborée avec la lymphe dérivée à l'extérieur possède une forte activité diurétique.

Pour recréer la diurèse, il convient d'injecter la lymphe récoltée.

Est-ce que, effectivement, le principe diurétique se rencontre dans le sérum si le canal thoracique n'est pas cathétérisé ? Est-il en relation avec la polyurie compensatrice de la surcharge hydrique ?

Notre étude expérimentale va essayer de répondre à ces questions après recherches sur le chien intact.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE CHIEN

INTRODUCTION

Seul l'animal éveillé, en état de surcharge hydrique, répond aux conditions nécessaires pour rechercher le principe diurétique dans le plasma.

Les résultats de l'examen chromatographique du sang peuvent être confrontés à la mesure de la polyurie, possible puisque le protocole expérimental, que nous respectons, ne comporte pas de dérivation du canal lymphatique.

Nous décrirons ce protocole tout d'abord, puis les techniques de recherches utilisées pour caractériser dans le plasma pur ou dans son extrait le principe diurétique. Nous apporterons enfin les résultats de nos constatations et leur discussion.

1. — PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'expérimentation doit établir une surcharge hydrique chez l'animal entier, permettre de prélever facilement des urines et du sang.

Choix de l'animal

Pour des commodités de sondage, afin de rendre plus exacte la mesure des urines, nous nous sommes adressés à des mâles; nous avons choisi des chiens, pesant entre 15 et 23 kg, assez jeunes et en bonne santé; nous avons éliminé, en particulier, les animaux albuminuriques.

Laissé à jeun 12 heures, le chien reste au repos et en cage durant toute l'épreuve; ce dernier critère permet de connaître l'émission spontanée d'urines dont la quantité est additionnée à celle du contenu vésical.

Diverses opérations

L'expérience comporte deux types d'opérations.

Il s'agit tout d'abord, de la répétition de certains gestes, sondages et prises de sang, effectués, en tout, 3 fois.

La totalité des urines vésicales est collectée à l'aide d'une sonde en polyester; souple, de calibre moyen, convenablement glycérinée, elle peut être glissée dans l'urèthre afin d'éviter traumatismes et hématuries.

Les prises de sang se font par ponction au trocart de la veine jugulaire; 10 cc de sang sont ainsi prélevés dans un tube hépariné (une goute d'Héparine « Choay » par tube).

L'opération essentielle consiste, ensuite, dans la surcharge hydrique.

Une sonde gastrique en caoutchouc, préalablement humidifiée, est placée dans la gueule du chien, puis poussée doucement, au rythme de la déglutition, jusque dans l'estomac.

L'eau est apportée à la quantité de 20 cc par kg de poids; ce chiffre est respecté durant toute l'expérimentation.

La totalité de la charge se trouve dans une fiole conique de 1000 cc obturée hermétiquement par un bouchon en caout-

chouc que traverse un tube en verre; l'une des extrémités du tube plonge dans le liquide; l'autre est adaptée à l'orifice libre de la sonde; une tubulure latérale relie ce récipient à une poire permettant d'introduire rapidement le volume désiré dans l'estomac de l'animal.

La surcharge achevée, la sonde immédiatement retirée pour éviter tout reflux, l'animal reste en cage. Une heure après, puis 2 heures après, la diurèse est contrôlée; une prise de sang est effectuée.

Déroulement de l'épreuve

L'expérimentation comporte 3 étapes au cours desquelles se retrouvent les manœuvres précédemment décrites.

Dans un premier temps, sur l'animal à jeun, nous pratiquons dans l'ordre :

— le sondage, afin d'évacuer le contenu vésical avant surcharge,
— une prise de sang servant de référence,
— la surcharge.

Dans un deuxième temps, une heure après l'apport d'eau, nous réalisons à nouveau :

— un sondage,
— une prise de sang.

Dans un troisième temps enfin, deux heures après l'ingestion du liquide, nous procédons encore à :

— un sondage,
— une prise de sang.

Par ce protocole nous pouvons calculer la diurèse en première heure et en deuxième heure, connaître la quantité globale d'urine collectée dans les deux heures qui ont suivi la surcharge hydrique. Quant au sang recueilli aux différents stades, son étude se poursuit par la recherche du principe diurétique.

2. — TECHNIQUES DE RECHERCHE DU PRINCIPE DIURETIQUE

Après centrifugation des divers échantillons de sang à 3500 tours/minute, pendant 10 minutes, l'examen chromatographique du plasma ou de son extrait permet par une technique, commune et identique à celle qui est utilisée sur la lymphe, de rechercher le principe diurétique.

— Technique chromatographique de recherche du principe diurétique

La technique que nous employons dérive de celle qui fut décrite en 1968 par Paget, Coustenoble et Faubert; il s'agit de chromatographie en couche mince sur gel de silice G.

Les plaques en verre, de 20 cm sur 20 cm, sont préparées en nombre de 5; 30 g de silice G (Merck) sont mélangés de façon homogène à 55 ml d'eau. La pâte obtenue est répartie uniformément sur les plaques afin d'obtenir une couche d'une épaisseur de 0,250 mm. Les plaques sont abandonnées une heure à l'air libre, puis activées une heure, par passage à l'étuve à 100°.

Le solvant utilisé pour la migration des chromatographies est constitué par le mélange :

ammoniaque pure	30 cc
alcool absolu	70 cc

Ce solvant est placé dans une cuve à chromatographie, fermée hermétiquement par un couvercle convenablement glycériné.

La migration est interrompue lorsque le front du solvant atteint une hauteur de 10 cm, ce qui demande 1 heure 30 environ.

Après séchage, pendant 5 minutes à 100°, la plaque est révélée par le réactif suivant :

Ninhydrine	0,2 g
Collidine	5 ml
Butanol N saturé d'eau	95 ml

Cette technique nous permet d'étudier, d'une part le sérum pur, d'autre part un extrait de plasma.

— Technique de recherche sur le plasma pur

Sur chaque échantillon, nous prélevons un volume de 0,1 cmm, à l'aide d'une pipette à hématologie; nous déposons ainsi sur la plaque 3 spots. La plaque est placée dans la cuve contenant le solvant; la migration terminée, le chromatogramme est révélé.

Cette technique d'examen direct du plasma s'adresse à la caractérisation des protéines; elle est la même que celle qui est employée pour l'étude dans la lymphe pure du principe diurétique.

— Technique de recherche sur l'extrait plasmatique

Basée sur les résultats du chromatogramme sérique et de la recherche dans la lymphe de la substance active, l'extraction fait appel à des résines échangeuses d'ions, utilisées dans la séparation des protéines; c'est pourquoi nous avons employé l'Amberlite IR (Merck) qui retient les groupements aminés.

• ***Technique d'extraction***

L'extraction porte sur 5 cc de plasma déféqué par 5 cc d'acide trichloracétique à 20 %; ce mélange est agité puis filtré.

Le filtrat est ensuite versé sur 2,5 g d'Amberlite IR; l'ensemble est agité 10 minutes; puis la résine est lavée à l'eau distillée.

On élue alors, par 4 cc d'Ammoniaque pure; après avoir agité 45 minutes la résine est lavée par 2 cc d'ammoniaque pure; le mélange est filtré.

Le filtrat est évaporé à sec; cette opération demande environ 45 minutes. L'extrait sec est alors repris par 0,1 ml d'HCl à 10 %.

Afin de rendre plus sensible l'extraction, nous avons remplacé la défécation par la mise en contact direct de 5 cc de plasma avec 2,5 g de résine; ce mélange est agité 30 minutes; puis traité comme précédemment.

• ***Chromatographie***

Deux techniques de dépôts ont été pratiquées.

A la pipette d'hématologie, comme pour le plasma, est déposé un volume de 0,1 cmm d'extrait, obtenu avant et après surcharge.

De meilleurs résultats sont acquis par l'utilisation d'une pipette Pasteur, préalablement étalonnée.

Chaque plaque porte ainsi deux dépôts; la migration et la révélation se font comme précédemment.

L'étude chromatographique du plasma pur, puis de façon comparative celle de l'extrait, nous permettent de rechercher s'il existe des modifications en rapport avec la surcharge hydrique.

3. — PREUVES DE L'EXISTENCE DANS LE PLASMA DU PRINCIPE DIURETIQUE

Nous allons exposer les résultats de nos expériences, puis les discuter.

I. Résultats expérimentaux

A. — Lors de nos 5 premières expériences, l'examen du plasma pur avant surcharge, une heure après, puis deux heures après, apporte des résultats que nous pouvons mettre en parallèle avec l'accroissement de la diurèse, après ingestion d'eau.

— Résultats avant la surcharge hydrique

Le contenu vésical est évacué et la miction nocturne calculée; elle nous apparaît variable d'un animal à l'autre : nulle (expérience n° 1), faible 25 cc (expérience n° 5), 35 cc (expérience n° 2), modérée 80 cc (expérience n° 3), 90 cc (expérience n° 4).

A ce stade, la chromatographie du plasma après révélation donne les références suivantes : d'une part, apparaît une étroite bande colorée en violet, migrant sur toute la hauteur de la

chromatographie et correspondant à des protéines sériques courantes; d'autre part, il existe une tache, remarquable par sa faible tendance à migrer, par sa forme « en flamme » cernant le tiers du dépôt et par sa couleur bleu pâle. Le plasma de tous les animaux présente cette même tache.

— Résultats après la surcharge hydrique

1° Une heure après la surcharge, la diurèse commence à s'établir, des modifications de la tache apparaîssent dans le plasma.

— La miction est encore peu importante, mais déjà suffisante pour être considérée comme réactionnelle à la surcharge.

Le seul chien de 15 kg, surchargé avec 300 cc, urine très peu, 15 cc (expérience n° 3); les autres animaux, pesant 18 kg, ont reçu 360 cc d'eau; pour la plupart d'entre eux l'émission d'urine est faible, 50 cc (expériences n° 1 et n° 5), 55 cc (expérience n° 2); un seul de ces chiens possède une réelle polyurie avec 110 cc (expérience n° 4).

— Dans le sérum, on retrouve les deux éléments précédemment décrits; la bande violette ne subit aucun changement; par contre, la tache bleue diffère de celle observée avant surcharge; à côté de sa teinte inchangée, elle conserve sa position au niveau de la ligne de départ, sa forme générale en flamme; seule son importance varie. Elle s'étale un peu plus en largeur, mais surtout, elle s'élève plus haut que précédemment. Cette augmentation se retrouve dans les 5 expériences, en particulier chez l'animal ayant uriné 110 cc (expérience n° 4).

En fin de première heure et en début de polyurie, il y a donc eu accroissement de la tache plasmatique.

2° Deux heures après la surcharge, la polyurie s'installe de façon nette. La tache sérique se modifie encore.

— Dans l'espace des 2 heures écoulées, on note une diurèse totale voisine du tiers de la surcharge; en effet, le chien ayant pris 300 cc d'eau émet 115 cc d'urine (expérience n° 3); pour la plupart des chiens, qui ont absorbé 360 cc d'eau, on trouve une diurèse de 120 cc (expérience n° 1), 125 cc (expérience n° 2); chez ces animaux, 100 cc constituent le chiffre le plus bas (expérience n° 5), 230 cc la quantité la plus importante (expérience n° 4); ce dernier chien, ayant rejeté plus de la moitié de la surcharge, est réellement polyurique.

— Le sérum présente encore ces 2 éléments.

La bande violette est toujours identique à ce qu'elle était auparavant, la tache bleue change à nouveau; elle reste à la ligne de départ, garde sa teinte claire et son aspect de flamme; la variation porte encore sur la taille, en largeur et en hauteur.

Les 5 expériences conduisent aux mêmes conclusions, avec un agrandissement plus marqué sur la chromatographie du plasma prélevé chez l'animal ayant émis 230 cc (expérience n° 4).

En fin de deuxième heure, alors que la polyurie est apparente, la tache plasmatique subit encore une augmentation par rapport aux 2 spots précédents.

La chromatographie du plasma pur révèle la présence d'une substance qui se développe considérablement sous l'effet de la surcharge hydrique en même temps que s'installe la polyurie (fig. 1, tableau n° 1).

B. — Les expériences suivantes ont voulu, par l'extraction, mieux caractériser ce composé plasmatique. Il convient d'éliminer les grosses molécules qui gênent son entraînement par le solvant. C'est pourquoi nous avons utilisé l'Amberlite IR (Merck). L'extraction s'effectue sur le plasma, avant surcharge hydrique et 2 heures après surcharge, au moment où la diurèse devient intense. Les résultats sont, par ailleurs, confrontés avec la chromatographie du plasma pur provenant des mêmes animaux.

1° La chromatographie du sérum pur aboutit aux mêmes constatations que précédemment :

— avant surcharge, on note une tache à peine perceptible, située à la ligne de départ, bleue et en forme de flamme;

— après surcharge, en fin de première heure, cette tache augmente un peu, tandis qu'en fin de seconde heure, elle s'accroît beaucoup plus.

2° A ces faits correspondent des modifications de la diurèse, identiques à celles que nous avons déjà envisagées;

— avant surcharge, la vessie vide, on retrouve une diurèse nulle (expériences n° 1, n° 2 et n° 5) ou faible, 70 cc (expériences n° 3 et n° 4);

— après surcharge, au bout d'une heure, débute la réaction diurétique, avec une quantité d'urine généralement peu importante, 25 cc pour une surcharge de 460 cc (expérience n° 3), 30 cc pour l'ingestion de 360 cc d'eau (expérience n° 4), 40 cc pour l'apport de 280 cc d'eau (expérience n° 5), 60 cc pour la prise de 420 cc d'eau (expérience n° 2); seul un chien rejette avec 100 cc le tiers de sa surcharge (expérience n° 1);

— après surcharge, au terme des deux heures, la polyurie est devenue réelle; 150 cc d'urine pour 300 cc d'eau ingérée (expérience n° 1), 160 cc pour l'apport de 280 cc (expérience n° 5), 165 cc pour une surcharge de 460 cc (expérience n° 3), 180 cc pour la prise de 360 cc de liquide (expérience n° 4), 280 cc pour 420 cc d'eau absorbée (expérience n° 2).

3° L'extrait est donc fabriqué, avant surcharge et deux heures après, au moment de la polyurie, afin d'obtenir la meilleure observation chromatographique.

— avant surcharge, on note au niveau de la ligne de départ une tache coiffant le dépôt, large à sa base, effilée vers le haut, de couleur bleu pervenche. Au-dessus de cette tache migrent des constituants colorés en violet;

— après surcharge, cet ensemble de coloration violette reste inchangé; par contre, dans toutes nos expériences, nous trouvons l'extension en hauteur et en largeur de la tache bleue.

La chromatographie de l'extrait confirme les résultats précédemment envisagés lors de l'étude du sérum pur.

On peut conclure donc, à l'existence dans le sérum d'une substance présente avant surcharge hydrique mais peu visible, qui s'accroît notablement sous l'effet de l'apport d'eau, et dont l'augmentation est concomitante de l'accroissement de la diurèse (tableau n° 2, fig. 2).

II. Discussion des résultats

Entre le principe décrit dans la lymphe et la substance activée dans le plasma, il existe des analogies.

Tout d'abord, des techniques identiques permettent de caractériser ces deux produits; d'une part, il s'agit de l'emploi de solvant chromatographique et de révélateur à la ninhydrine-collidine identiques dans les deux cas; d'autre part, un même mode d'extraction à l'Amberlite IR permet d'isoler dans le sérum ou dans la lymphe cette substance.

Ensuite, à ces procédés de recherche, répondent des images chromatographiques similaires, soit entre la lymphe et le plasma purs, soit entre leurs extraits. Mais aussi, après surcharge hydrique, on remarque la même croissance de la tache lymphatique et de la tache sérique; ce fait existe tant sur la lymphe et le plasma purs que sur leurs extraits.

Enfin, une analogie de constitution chimique permet d'homologuer l'extrait de lymphe à celui de plasma. Le composé étudié dans le plasma et dans la lymphe porte de l'arginine. Cette donnée résulte de la confrontation de la tache à l'image chromatographique des protéines pures, isolables par les mêmes solvants.

Nous pensons pouvoir conclure que le plasma et la lymphe véhiculent le même principe actif, possesseur d'arginine et responsable de l'activité diurétique.

Avant surcharge, le principe est présent dans le plasma, mais chromatographiquement peu visible.

La surcharge hydrique a pour effet d'enrichir convenablement le plasma en principe diurétique; son image chromatographique augmente dans le même temps que la diurèse s'améliore; en effet l'émission d'urine débute une heure après la prise d'eau; à ce moment la tache est plus importante qu'avant la surcharge; la polyurie apparaît deux heures après l'apport d'eau alors que la tache a subi un nouvel accroissement. Le principe diurétique provient de la lymphe; en effet nous avons signalé que la suppression d'un retour lymphatique, par fistule du canal thoracique, entraîne une antidiurèse qui cesse lorsque la lymphe dérivée est à nouveau introduite dans la circulation veineuse.

Nos observations nous permettent d'ajouter que chez l'animal entier à circulation lymphatique normale, le principe croît dans le plasma. L'augmentation du principe dans le plasma est donc nécessaire à l'établissement de la polyurie compensatrice de la surcharge hydrique.

En conclusion, le principe diurétique se retrouve dans le plasma; il comporte parmi ses constituants de l'arginine; l'eau en permet l'accroissement (fig. 3); son existence, avant surcharge, évoque son rôle dans le déterminisme habituel de la diurèse; son augmentation, après surcharge proportionnelle à la diurèse, explique la genèse de la polyurie.

CONCLUSION

Le plasma du chien véhicule un principe diurétique; ce fait a-t-il chez l'Homme sa correspondance ? Comme chez l'animal, le principe diurétique joue-t-il un rôle dans l'adaptation de l'organisme normal à une forte absorption d'eau ?

Ce sont à ces diverses questions que nous allons essayer de répondre.

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR L'HOMME NORMAL

INTRODUCTION

Chez l'Homme, l'apport massif d'eau peut se faire par la boisson; dès lors, il est possible d'appliquer à l'Homme les mêmes principes de recherche, que ceux qui, chez l'animal, ont guidé notre étude.

Cependant, pour être facilement acceptées par le sujet humain, les conditions de l'épreuve doivent être simplifiées.

Nous décrirons, tout d'abord la technique de surcharge, avant d'apporter nos résultats obtenus chez l'Homme normal, puis de les discuter.

1. — TECHNIQUE DE RECHERCHE

L'ingestion rapide d'une forte quantité d'eau constitue le moyen commode d'établir chez l'Homme un état de surcharge hydrique; c'est sur ces données que Robinson, Power et Kepler ont conçu un test dont nous avons adapté les éléments essentiels à nos recherches.

I. Technique de la surcharge chez l'homme

Le sujet à jeun est allongé, boit en un temps limité, une quantité d'eau choisie pour sa pureté; nous emploierons l'eau d'Evian, mais des résultats analogues ont été observés avec de l'eau Volvic.

Le volume total à boire est défini d'après le poids du sujet; nous donnons une quantité d'eau comprise entre 10 et 15 cc par kg de poids (la valeur de 10 cc par kg de poids devant être considérée comme la quantité minimale valable).

Le temps requis pour l'ingestion est de 30 minutes au maximum.

II. Déroulement de l'epreuve

Avant la surcharge, ce sujet, qui était resté à jeun depuis 12 heures, urine pour évacuer le contenu vésical, puis subit une ponction veineuse, au pli du coude; 10 cc de sang sont recueillis sur Héparine sèche (Choay).

Le sujet boit alors la quantité voulue d'eau, dans le temps qui lui est imparti.

Cette absorption d'eau terminée, il reste au lit 2 heures; durant cette période, il lui est interdit, de se lever, de fumer, de consommer un aliment quelconque, de boire ou de recevoir un médicament.

Au terme des 2 heures, il urine; on calcule la diurèse pendant l'épreuve; ensuite, une deuxième prise de sang est effectuée; on prélève à nouveau au pli du coude, 10 cc de sang veineux, sur héparine sèche.

Pratiquée chez l'Homme, sous cette forme, la technique est parfaitement admise, sans incidents, hormis à la fin du test,

une impression de fatigue, de « tête vide », voire de « vertige » et une légère sensation de faim, que corrige instantanément la consommation d'un peu de sucre; ce fait s'explique par la décharge surrénalienne en glucocorticoïdes réactionnelle à la prise d'eau; il faut, d'autre part, remarquer que le sujet est à jeun.

Le sang centrifugé comme précédemment, le plasma est alors soumis aux mêmes procédés d'extraction et d'analyse chromatographique que ceux qui ont été décrits au cours de nos expérimentations animales. Ici encore, les résultats de ces recherches sont confrontés à la diurèse.

2. — COMPTE RENDU DES OBSERVATIONS DE SUJETS NORMAUX

Les recherches chez l'Homme normal portent sur un ensemble de sujets d'âge et de corpulence variables, respectant certains critères de santé.

A l'absence de signes viscéraux, s'ajoute, au moment du test, un état général convenable; les sujets subissant l'épreuve ne se soumettent à aucun traitement; nous avons rejeté toute personne aux antécédents chargés, éliminé les risques d'erreur en nous assurant qu'il n'y avait pas, chez certains de nos sujets, les possibilités d'évolutivité d'une affection passée ou soupçonnée. Chez tous, la fonction rénale est convenable, la diurèse bonne. La tension artérielle, le pouls et la température sont normaux.

Sur le plan biologique, nous avons vérifié les fonctions qui nous paraissent douteuses chez certains, éliminant les sujets présentant une anomalie. La vitesse de sédimentation, les bilans électrolytiques, sanguins et urinaires, l'hémogramme restent dans les limites physiologiques.

Rapportons les résultats des 5 observations.

Résultats chez l'homme normal

1° Nous avons soumis à l'épreuve deux sujets jeunes et de corpulence moyenne.

— F... RF, 26 ans 1/2, 70 kg pour 1,70 m.

• Les antécédents de scarlatine dans l'enfance et de rhinopharyngites répétées, n'ont pas laissé de séquelles rénales.

• L'examen clinique est normal.

la tension artérielle est à 14/8,5, le pouls à 75.

• La diurèse journalière est de 1 litre à 1,5 litre.

• Epreuve.

A 8 heures, après avoir uriné, 10 cc de sang sont prélevés sur Héparine sèche.

Le sujet boit, entre 8 heures et 8 h 30, 1 litre d'eau d'Evian (un peu moins de 15 ml par kg).

De 8 h 30 à 10 h 30, il reste au repos; au bout de ce temps, la diurèse est de *600 cc;* une nouvelle prise de sang est effectuée.

• Résultats.

Sur le sérum pur, on constate, à côté d'une bande violette inchangée, une tache à la ligne de départ, en forme de flamme, bleu clair qui se voit peu avant surcharge, mais se trouve nettement augmentée après surcharge.

L'extraction nous révèle aussi la présence d'une tache sur la ligne de départ, bleu clair, effilée, moins visible avant qu'après surcharge.

• Conclusion.

Dans le plasma, se trouve un principe existant avant surcharge hydrique, stimulé par l'eau et dont l'accroissement correspond à la polyurie.

— B... C., 27 ans, 78 kg pour 1,75 m.

• Les suites d'un traumatisme cervical dans l'enfance, d'une plaie ouverte du genou et de parésie (1967) n'entrent pas en ligne de compte.

• L'état général est bon : tension artérielle 13/8, pouls 80.

• L'examen clinique ne révèle aucun signe; le bilan biologique est satisfaisant.

La diurèse journalière s'établit aux alentours du litre.

• Epreuve.

A 8 h 45, après avoir uriné, le sang étant prélevé, le sujet absorbe en 1/4 d'heure, 900 cc d'eau Volvic. Il reste allongé jusqu'à 11 heures, où, avant la prise de sang, il urine *700 cc.*

• Résultats.

Avant surcharge, la tache bleue existe dans le plasma pur; après surcharge, elle s'accroît en hauteur et en largeur. Les mêmes remarques s'établissent pour l'extrait; avant surcharge, la tache bleu clair est assez mince; après surcharge, alors qu'elle s'élève un peu plus, elle devient plus épaisse.

• Conclusion.

Chez ce sujet, qui émet presque toute sa charge, on remarque un accroissement de l'image chromatographique du principe plasmatique.

2° Nous avons ensuite réalisé l'épreuve chez un homme assez jeune ayant toujours été maigre.

— P... J., 47 ans, 57 kg pour 1,68 m.

• Oranais d'origine et célibataire, ancien marin, avouant dans son passé de fortes prises d'alcool, nous avons pu, par l'examen clinique et le bilan biologique de la fonction hépatique, éliminer toute cirrhose. Par ailleurs, ancien bacillaire (hospitalisé en 1941 pour Mal de Pott dorso-lombaire et en 1951 pour lésion pulmonaire), surveillé régulièrement et sans traitement, nous avons pu constater, qu'il n'y avait pas d'évolutivité actuelle.

L'hémogramme et la V.S. sont normaux.

Une fois ces problèmes écartés, nous avons retenu ce sujet dont l'examen clinique est normal. La tension artérielle se situe à 13/8, le pouls à 75.

Quant à la diurèse, elle est de 1,5 litre par jour.

• Epreuve.

Le sujet ayant uriné, le sang étant prélevé, nous lui donnons à boire 650 cc d'eau d'Evian, absorbé en une vingtaine de minutes (entre 8 h et 8 h 20).

Au bout de 2 heures, avant la prise de sang, il rejette *550 cc* d'urine.

• Résultats.

La chromatographie du plasma pur montre avant surcharge la tache bleue qui, 2 heures après, s'accroît de façon importante en hauteur et en largeur. Le phénomène se retrouve plus caractéristique sur la chromatographie de l'extrait (fig. 4 a). La tache est à peine perceptible avant surcharge; elle s'étale en hauteur et en largeur de façon très importante après surcharge.

• Conclusion.

Chez cet homme, ayant émis la quasi-totalité de l'eau qu'il a ingérée, on trouve une très nette libération du principe plasmatique.

3° Nous nous sommes adressés enfin à des sujets plus âgés, dont une obèse.

— Mme D... Z., 60 ans, 74,5 kg pour 1,50 m.

• Cette personne a toujours présenté une obésité; aucun argument étiologique n'explique cet état; il n'existe en particulier aucun trouble endocrinien. D'autre part, l'obésité est bien supportée; il n'y a pas de complications.

L'examen clinique est normal; la tension artérielle est à 15/9, le pouls à 80.

La diurèse quotidienne équivaut à 1 litre.

• Epreuve.

Le sujet urine, subit la prise de sang et absorbe entre 8 h et 8 h 30 un litre d'eau d'Evian.

A 11 h 30, avant la deuxième prise de sang, la diurèse est de *900 cc.*

• Résultats.

Sur la chromatographie du plasma pur on relève l'existence d'une petite tache avant surcharge; elle s'élève et s'élargit de façon très évidente au bout de la deuxième heure.

Sur l'extrait, l'image avant surcharge est, de même que précédemment, petite, tandis qu'après surcharge, elle s'étend de façon importante en hauteur et en largeur (fig. 4 b).

• Conclusion.

Chez cette femme, la polyurie est donc parallèle à une forte augmentation du principe plasmatique.

— P... J., 64 ans, 75,6 kg pour 1,70 m.

• Cet homme n'a aucun antécédent pathologique.

L'examen clinique est convenable, la pression sanguine à 14/8, le pouls à 90.

La diurèse quotidienne est aux alentours de 1 litre.

• Epreuve.

Le sujet étant à jeun, à 8 h 40, il urine et un prélèvement sanguin est effectué. Entre 8 h 40 et 9 h 15, il ingère 800 cc d'eau d'Evian.

A 11 h 15, il émet *600 cc* d'urine.

• Résultats.

Le chromatogramme de plasma montre l'existence d'une tache avant l'épreuve; cette tache s'agrandit de façon très nette au terme des 2 heures; elle a les caractères des images déjà décrites.

L'extrait révèle le même phénomène, et comme, pour les autres sujets, après surcharge, cette image est très augmentée; l'accroissement porte surtout en hauteur.

• Conclusion.

La polyurie réactionnelle à l'épreuve est parallèle à l'accroissement dans le sang de la substance observée par chromatographie.

3. — PREUVES CHEZ L'HOMME NORMAL DE L'EXISTENCE DU PRINCIPE DIURETIQUE

Les recherches faites sur l'Homme normal aboutissent toutes aux mêmes constatations (tableau n° 3).

Le sang est porteur d'une substance présente avant la prise massive d'eau, mais peu visible sur les chromatographies du plasma pur ou de l'extrait. Dans le plasma, il s'agit d'une petite tache, restant sur la ligne de départ, claire, bleue, en forme de flamme. Dans l'extrait, de couleur identique, l'image située sur la ligne de départ s'élève en s'amincissant.

La prise rapide de l'eau s'accompagne de l'extension de la tache; gardant même forme générale, même siège et même couleur, elle devient plus large et plus haute; ce fait se retrouve, tant sur la chromatographie du plasma pur que sur celle de l'extrait où toutefois la tache est mieux caractérisable.

On peut superposer les 2 formes d'observations, plasma pur et extrait; elles aboutissent aux mêmes résultats; l'extrait permet cependant une interprétation meilleure.

A cette croissance de la tache correspond la polyurie réactionnelle à la surcharge. Ce phénomène, rencontré dans toutes nos observations, est cependant plus sensible chez les deux personnes ayant éliminé, au bout de 2 heures, la quasi-totalité de la charge.

Ces faits rapprochent les résultats des observations humaines de ceux précédemment mentionnés chez l'animal.

• Il y a tout d'abord, analogie sur le plan des techniques d'étude et de leurs résultats.

La tache humaine plasmatique présente les mêmes caractères que la tache plasmatique du chien. L'extraction respecte strictement les mêmes principes; la mise en évidence chromatographique fait appel aux mêmes solvants et réactifs; quant aux images obtenues, leur siège, leur forme et leur couleur sont identiques.

• Il y a ensuite analogie sur le plan chimique.

De la même façon que chez l'animal, l'étude des acides aminés purs confrontée avec celle de la tache plasmatique, revèle, dans le composé, la présence d'arginine; nous avons utilisé les acides aminés extraits par l'Amberlite, migrant dans les mêmes conditions, dans les mêmes solvants et révélés par le même réactif.

• Il y a enfin analogie dans les modifications de la tache, après surcharge. En effet, comme chez l'animal, cette tache est peu visible avant l'apport d'eau; elle est augmentée, 2 heures après l'absorption, de façon nette; à ce moment, l'animal, comme l'Homme, est en état de polyurie.

On peut dire qu'il s'agit chez l'Homme du même principe que celui que nous avons décrit dans le sang du chien.

Chez l'Homme normal, le plasma est porteur d'un principe diurétique, comportant parmi ses constituants de l'arginine, présent avant surcharge hydrique, libéré par l'apport d'eau et responsable de la polyurie réactionnelle.

CONCLUSION

Le principe diurétique, initialement décrit dans la lymphe, existe donc dans le sang de l'animal, aussi bien que dans celui de l'Homme. Son rôle est évident lors du déclenchement de la polyurie qui suit un état de surcharge hydrique; en effet, on voit s'accroître son image chromatographique, au fur et à mesure que la diurèse devient plus importante. Mais en pathologie, ce principe diurétique n'entre-t-il pas en jeu ? Ayant montré son existence chez l'Homme sain, il nous semble intéressant de rechercher si, dans l'état de surcharge hydrique réalisé par l'ascite et accompagné chez le cirrhotique d'oligurie, ce principe peut être caractérisé.

QUATRIÈME PARTIE

RECHERCHES CHEZ LE MALADE ATTEINT D'ASCITE ET D'OPSIURIE PAR CIRRHOSE ETHYLIQUE

INTRODUCTION

Passage de liquide entre les feuillets du péritoine, l'ascite, au cours de l'évolution des cirrhoses éthyliques, constitue un véritable état de surcharge hydrique, auquel l'organisme s'adapte mal et qui s'accompagne en particulier d'oligurie; ce sont ces manifestations que nous allons, sommairement, rappeler tout d'abord.

Ces sujets ascitiques et insuffisants hépatiques présentent-ils une réponse à la stimulation de leur organisme par l'eau ? Nous rapporterons, ensuite, les observations de malades soumis à la même épreuve que celle précédemment proposée à l'Homme sain; les techniques d'extraction et d'analyse chromatographique restent strictement identiques à celles que nous avons décrites. Parallèlement aux recherches plasmatiques, nous avons mené l'étude de la diurèse.

Ce sont les résultats globaux de ces explorations que, dans une dernière étape, nous discuterons.

1. — RAPPEL DES DIVERS PROBLEMES CONCERNANT LA CIRRHOSE ETHYLIQUE

La cirrhose correspond à une altération grave et évolutive du foie, qui devient peu à peu infonctionnel. Notre cadre est celui des cirrhoses éthyliques, les plus fréquentes sous nos climats.

Au début, le foie est hypertrophié et pâle. Dans le parenchyme peu de cellules sont détruites; il existe un état de stéatose au niveau de l'hépatocyte. La sclérose du mésenchyme est faible.

Sur le plan clinique cet état se traduit par une hépatomégalie; le foie mou, indolent, déborde parfois largement le rebord costal.

Les lésions anatomiques encore modérées n'altèrent que peu la fonction hépatique, si bien que le foie remplit encore un rôle efficace dans l'organisme. Sa faible perturbation n'apporte que de discrètes modifications des tests biologiques.

Cependant, ces lésions sont suffisantes, pour qu'associées aux ravages généraux déjà causés par l'alcool, elles expliquent l'amaigrissement, l'asthénie et la baisse intellectuelle du sujet; à ces signes s'associent les classiques troubles digestifs (dégoût, pituite, nausée, vomissement, météorisme, diarrhée, hémorroïdes, etc.), l'aspect cutanée (peau écailleuse, sèche, dépilée), l'atrophie musculaire, les taches purpuriques et les angiomes.

Le diagnostic soupçonné par l'anamnèse et la clinique, renforcé par la biologie, s'appuie sur la laparoscopie et la ponction biopsie de la glande qui apporte la confirmation anatomique.

Bien traitée, avec le sevrage de l'alcool, cette phase de stéatose est régressive; le cirrhotique, à ce début, est encore sauvable; c'est la période compensée, dite aussi préascitique.

En effet, l'ascite des cirrhoses, ne se voie qu'au terme d'une assez longue évolution. Elle dépend des graves perturbations anatomiques qui rendent maintenant le foie incapable d'assurer son rôle dans l'économie.

L'aspect macroscopique, en général petit et rétracté, rend atrophique ce foie; cette lésion, connue depuis Laennec, est la

plus classique et la plus fréquemment rencontrée; elle s'oppose aux rares formes hypertrophiques, décrites par Hanot et Gilbert. A ce stade évolué, l'histologie révèle le remaniement architectural de la glande. Le parenchyme, tout d'abord, porte deux modifications; d'une part, l'intense dégénérescence des hépatocytes, et d'autre part, la constitution de zones d'hyperplasie; dans ces dernières, bien que la cellule soit d'apparence normale, la mauvaise qualité de la vascularisation rend cet ensemble de nodules de régénération impropre à toute activité physiologique. Le mésenchyme, ensuite, est lui aussi le siège de bouleversements; d'importantes bandes de sclérose disloquent l'organisation classique du foie.

De cette destruction anatomique découle une série de processus pathologiques. L'hypertension portale, en premier lieu, résulte de ces faits; les modifications du tissu hépatique créent un blocage dans la circulation de retour; des shunts entre la veine porte et la veine cave en résultent; des anastomoses porto-caves s'établissent et dérivent le sang vers les veines œsophagiennes, ce qui donne des varices pouvant se rompre, mais aussi vers les vaisseaux mésentériques ce qui entraîne des poussées hémorroïdaires; des anastomoses se constituent dans le territoire superficiel, source d'une importante circulation collatérale, visible sur l'abdomen de l'ascitique, irradiant en rayons de roue, autour de l'ombilic, et donnant cet aspect classique de « tête de méduse »; citons enfin, une anastomose entre la veine porte et la veine rénale. A côté de ce remaniement de la circulation veineuse, les nodules de régénération compriment les vaisseaux de la glande et sont en partie responsables de l'élévation de la pression dans le système porte. Un mécanisme analogue est, en second lieu, à l'origine de shunts artério-veineux. Enfin, par un même phénomène de compression que celui que nous avons cité, l'écoulement biliaire est gêné; il en résulte rétention et cholostase.

La dégénérescence de l'hépatocyte s'accompagne d'une inactivité biologique du foie; il est incapable d'assurer ses multiples fonctions métaboliques.

Cet état de misère hépatique a son reflet en biologie courante. La cytolyse entraîne une hypersidérémie modérée, ainsi que l'élévation de la transaminase glutamo-oxalo-acétique (T.G.O.), glutamo-piruvique (T.G.P.), de l'ornithyl-carbonyl-transférase (O.C.T.). L'insuffisance cellulaire a pour corollaire l'abaissement du taux de protéines et, en particulier, de l'albumine, ainsi que des facteurs de la coagulation (prothrombine et fibrinogène) ce qui explique la tendance fréquente aux hémorragies; le cholestérol estérifié s'abaisse. Les tests de floculation, l'électrophorèse sont largement perturbés. La rétention se révèle

par l'élévation du cholestérol total, de la bibirubine et des phosphatases alcalines. La brome-sulfone-phtaléine (B.S.P.) est retenue.

De ces perturbations anatomiques et chimiques résultent, à cette phase de la cirrhose, l'apparition de l'ascite.

Signe majeur de cette époque de la maladie, accompagnée d'œdèmes malléolaires, l'ascite, par le passage de liquide, entraîne, peu à peu, l'augmentation du volume abdominal; ce gros ventre s'installe dans un tableau général de maigreur, chez un malade, pâle, subictérique, à la peau sèche, aux phanères cassantes, aux ecchymoses multiples, aux muscles atrophiés et dont l'importante asthénie le rend incapable de tout effort physique ou intellectuel; l'abdomen est énorme, qualifié « de ventre de batracien » ou d'abdomen « des obusiers »; la peau est tendue, parcourue par la circulation collatérale, l'ombilic tend à se déplisser (dans des cas extrêmes, il a pu se rompre); mat à la percussion, ce ventre, lors d'ascite importante, peut remonter très haut; en donnant une chiquenaude à la superficie de ce ventre d'ascite, si on établit un barrage sur la ligne médiane, il arrive de percevoir sous les mains qui palpent une impression de flots; à côté de ce signe classique, on peut décrire aussi la montée du foie, tel un glaçon dans un verre de liquide.

L'origine de l'ascite demande l'intervention de divers facteurs anatomiques et chimiques, mais dépend des mauvaises possibilités d'adaptation de ces malades.

— La chute des protéines, et surtout de l'albumine, entraîne une rétention d'eau dans le secteur extra-cellulaire et plus particulièrement dans l'ensemble interstitiel; de même la perméabilité capillaire, accrue dans les cirrhoses, autorise-t-elle un passage de plasma; en fait, il ne s'agit là que de facteurs conjoints au rôle essentiel de l'hypertension portale; c'est elle la grande responsable de l'ascite; elle agit, d'une part, en imposant une transudation anormale de liquide, mais, d'autre part, l'existence d'une anastomose porto-rénale crée la possibilité d'une réabsorption liquidienne par la portion distale du tubule.

— Cette réabsorption, qui ne fait qu'augmenter la rétention d'eau dépend des conditions défectueuses de la régulation hydro-minérale. En effet, chez l'insuffisant hépatique, la destruction de la glande cause une baisse de l'activité enzymatique et tout particulièrement arginasique; il s'ensuit l'accroissement dans le sang d'amino-acides normalement métabolisés au foie; parmi ces molécules on rencontre de l'acide glutamique et de l'arginine; des polypeptides qui se décomposaient dans l'hépatocyte sont anormalement retrouvés dans le sang; c'est le cas de l'hormone antidiurétique, porteuse d'arginine et normalement dégradée dans la glande hépatique. Le taux d'A.D.H. est particulièrement élevé; cette hormone se rencontre dans le

sang et dans les urines; elle reste active et favorise au niveau de la portion distale du néphron la réabsorption liquidienne; en quantité exagérée, elle est aussi, responsable, du moins en partie, de l'hypervolémie dont l'importance est soulignée dans les ascites; la volémie normalement réglée par l'hormone antidiurétique à partir de récepteurs situés dans l'oreillette droite et la carotide se trouve, devant l'augmentation de l'A.D.H., elle-même augmentée.

— De cette hypervolémie générale, du remplissage artériel abaissé au dépend du remplissage veineux et de l'hyponatrémie, résulte une stimulation de la zone fasciculée de la glande surrénale; une hypersécrétion en aldostérone en est la conséquence; cette hormone a pu être retrouvée dans les urines du cirrhotique; elle explique le classique syndrôme d'hyperaldostéronisme.

— Cet état s'accompagne d'un accroissement de la lymphogenèse; le débit lymphatique est accru; le canal thoracique est dilaté. Sur le plan sanguin, on note une élévation du débit, une baisse de la pression.

De l'ensemble de ces mécanismes découle donc l'ascite. Le liquide qui la compose, prélevé par ponction dans des conditions d'asepsie rigoureuse, possède les caractères chimiques du secteur extra-cellulaire auquel il appartient, puisqu'il s'agit d'un transudat; on remarquera le taux de protéines généralement bas, inférieur à 15 g par litre. L'ascite constitue un état de rétention liquidienne qui porte donc sur le compartiment extra-cellulaire; ce caractère existe dans les surcharges hydriques habituelles; comme dans cet état, lors de la phase décompensée d'une cirrhose, on trouve l'augmentation des volumes plasmatiques et interstitiels, ainsi que l'hyponatrémie.

Cependant les facteurs de régulation mis en jeu au décours d'une surcharge hydrique se trouvent, chez l'insuffisant hépatique, en défaut. L'élément le plus caractéristique de ce manque d'adaptation apparaît dans l'étude de la diurèse de l'ascitique; en effet ce malade est oligurique; cette diminution de la miction est contraire aux réactions normales à un état de surcharge hydrique. L'oligurie s'explique par les phénomènes de réabsorption tubulaire précédemment cités, mais aussi par la diminution de la filtration glomérulaire; à ces faits, tard dans l'évolution de la maladie, s'ajoutent au niveau rénal, d'une part, l'élévation des résistances vasculaires et, d'autre part, le ralentissement du flux sanguin. Au terme de l'affection, l'oligurie s'intègre au tableau d'insuffisance rénale, caractérisé par l'hyperazotémie, l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie. Nous soulignerons les variations de la diurèse de l'ascitique : à côté d'oliguriques majeurs, certains cirrhotiques conservent une petite diurèse.

Le seul examen clinique est capable de reconnaître cet état de cirrhose décompensée; c'est en effet, dans un état général misérable, que l'on trouve exagérés, par rapport à l'époque précédente, les signes digestifs, cutanés, musculaires; la maigreur du visage, du tronc et des membres s'associe à l'importante asthénie physique et intellectuelle; mais tout le tableau reste dominé par le gros ventre d'ascite. La biologie dresse le bilan général du sujet, recherche l'hyperaldostéronisme, montre l'insuffisance de la fonction hépatique; la laparoscopie et la ponction biopsie apportent une confirmation anatomique de la déchéance du foie.

Le traitement soumet le malade à une diététique stricte; sevré d'alcool, les nutriments nécessaires au rétablissement de son équilibre lui seront apportés; des protides, bien que le foie du cirrhotique ait une tolérance moins grande, sont donnés et tout particulièrement de l'albumine; du sucre, des vitamines conditionnent, en partie, le rétablissement du sujet. Mais l'objectif essentiel du thérapeute est d'entraîner la reprise de la diurèse et la fonte de l'ascite. Autrefois se pratiquaient d'importantes ponctions évacuatrices; parfois aujourd'hui on peut aider le traitement par de petites ponctions. En fait, la suppression de l'ascite est liée au rétablissement de la diurèse; on s'appuiera pour y parvenir sur les conceptions physio-pathologiques, que nous avons évoquées. Il convient tout d'abord de réduire l'apport sodé; le régime le permettra. Il s'agit ensuite de forcer la filtration glomérulaire; on a proposé l'emploi de solutions glucosées hypertoniques (le mannitol intraveineux), mais on utilise largement, à cette fin, les corticoïdes. Il est possible enfin, d'empêcher la réabsorption en sodium; à côté des classiques salidiurétiques, les inhibiteurs des récepteurs aldostéroniques, avec les spironolactones, apparaissent les mieux indiqués pour atteindre ce but. Les autres médications ont un effet général ou sont destinées à lutter contre les complications.

En effet, l'évolution de la cirrhose décompensée s'accompagne bien souvent de complications; nous rappellerons la fréquence des hémorragies, liées au mauvais état vasculaire et au défaut de facteurs de la coagulation; il s'agit d'ecchymoses, de purpura, d'hématémèse, de méléna, etc... Nous mentionnerons les ictères, expliqués par la rétention biliaire. Mais les complications nerveuses sont aussi fréquentes (encéphalopathie porto-cave, coma hépatique, syndrôme de Korsakoff, syndrôme de Gayet et de Wernicke etc...). Ces malades, en état de moindre défense, présentent facilement des infections, au premier rang desquelles s'inscrit le risque de tuberculose. Enfin, on peut observer des thromboses de la veine porte, des ruptures de l'ombilic, des cancers primitifs de la glande hépatique. Bien traitée, l'ascite disparaît et le malade reprend un certain état

d'équilibre; mais le syndrome œdémato-ascitique se reproduit généralement assez rapidement et ces malades meurent d'une nouvelle poussée, d'une complication ou d'insuffisance rénale.

En conclusion, l'ascite s'installe au cours d'une détérioration irrémédiable du foie; elle correspond à des perturbations des mécanismes classiques de régulation de l'eau; elle est concomitante d'une oligurie. Le traitement essaie, tout en palliant aux déficiences de l'organisme et à l'insuffisance hépatique, de relancer la diurèse et, par là, de permettre l'écoulement de l'ascite.

2. — OBSERVATIONS CLINIQUES ET COMPTE RENDU DES RECHERCHES FAITES SUR LE MALADE

Notre étude chez l'éthylique cirrhotique s'adresse à des malades en poussée œdémato-ascitique; certains présentent une faible miction spontanée; d'autres sont franchement oliguriques.

Ces deux types de sujets répondent-ils à l'épreuve de surcharge hydrique de la même manière ?

I. Malades présentant une faible diurèse

Nous rapportons deux observations de sujets dont la diurèse spontanée est, au moment du syndrome ascitique, d'environ 500 cc par jour.

A. — Observation N° 1 - A... J.M., 57 ans.

L'interrogatoire ne rapporte ni antécédents familiaux, ni antécédents personnels, chez ce maçon de 57 ans.

Seul existe un éthylisme ancien, fait de la prise quotidienne d'un à deux litres de vin en moyenne; à cela s'ajoute l'absorption de fortes quantités de bière.

Histoire de la maladie

C'est en février 1968 qu'est observée une première poussée œdémato-ascitique, accompagnée d'hémorragies, sous forme de méléna et d'épistaxies; jusqu'alors le malade n'avait jamais ressenti les méfaits de l'alcool. Cette première manifestation a été traitée à l'hôpital (Purpan - Clinique Médicale Sud); bien stabilisé, cet homme a repris son travail et n'a présenté aucun symptôme jusqu'à ces derniers mois; une tentative de sevrage échoua rapidement.

Il constate, quelques temps avant l'affection actuelle, une importante baisse de l'état général, des insomnies ou un mauvais sommeil peuplé de cauchemars; il est irritable; il présente de petits troubles digestifs (douleurs gastriques) et remarque

l'augmentation lente de l'abdomen; à cela, s'ajoute une diminution de la diurèse journalière.

C'est en novembre 1969, qu'il est à nouveau hospitalisé devant un état d'ascite importante.

Symptomatologie

— L'état général est médiocre. Cet homme est très asthénié, anorexique, confus; cette manifestation est en rapport avec une ammoniémie élevée : 25 U.

La maigreur du tronc et des membres est importante.

Des ecchymoses se voient, un peu partout, sur le corps; elles reflètent une fragilité capillaire et une baisse des facteurs de la coagulation, ce qu'illustre un taux de prothrombine à 59 %.

La pâleur du visage ne répond pas à une anémie; l'hémogramme est normal.

Par contre le subictère conjonctival, qui frappe dès les premiers contacts avec cet homme, est en rapport avec, chez ce cirrhotique, la mauvaise fonction biliaire dont témoigne le dosage de la bilirubinémie; la bilirubine totale à 35 mg par litre, la bilirubine directe à 26 mg par litre, la bilirubine indirecte à 16 mg par litre sont élevées.

Ce malade n'a pas de fièvre; son pouls est à 90; sa tension artérielle légèrement basse se chiffre à 14/7; la vitesse de sédimentation accélérée (10 -100) confirme ce mauvais état général.

— L'examen clinique est dominé par l'existence de l'ascite; l'abdomen est tendu, volumineux, l'ombilic légèrement déplissé; la circulation collatérale dessine d'importantes sinuosités. L'aire splénique est augmentée à la percussion, témoignant d'une légère hypertrophie de la rate. Le foie est atrophique. Des œdèmes se rencontre sur la région malléolaire.

Le diagnostic de cirrhose est évident; les examens biologiques détaillent l'altération de la fonction hépatique. Les tests de floculation sont perturbés :

Hanger	+ + +		
Mac Lagan	14 U.	et clarification	+
Gros	1,6 ml		

• A côté d'une augmentation très modérée des protides totaux, 81 g par litre, on remarque l'abaissement net de l'albumine, 28 %, les modifications des globulines, alpha I 6,6 %, alpha II 5 %, tandis que les globulines bêta, 12,5 %, et gamma 47,1 % présentent le classique « bloc bêta-gamma », caractéristique des cirrhoses (fig. 5); ce protidogramme est confirmé par l'immunoélectrophorèse où se note l'accroissement des glo-

bulines gamma A, gamma M, gamma G. L'abaissement du taux de prothrombine appartient à ces perturbations des protéines hépatiques.

• Le cholestérol total reste dans les limites normales : 2 g 10.

• Sur le plan enzymatique, on relève l'augmentation des phosphatases alcalines, 180 U.I, alors que les phosphatases acides sont à 2,8 UB. Les transaminases subissent l'élévation habituelle des cirrhoses :

S.G.O.T.	143 U.I.
S.G.P.T.	130 U.I.

La lactico-déshydrogénase, elle aussi est accrue : 260 U.I.

• Une ponction du foie vient confirmer l'état de dégradation de la glande; l'anatomo-pathologiste souligne qu'il s'agit « d'une cirrhose mutilante très évoluée où l'on trouve des bandes de scléroses larges contenant des hépatocytes en dédifférenciation pseudocanalaire et des infiltrats inflammatoires riches en éléments mononuclées. Le parenchyme respecté est sous forme de petits nodules limités ». Il conclut en soulignant « l'aspect d'hépatite chronique active arrivée au stade de cirrhose et conservant des signes d'évolutivité ».

— L'examen des autres appareils est normal.

— Seule la fonction urinaire présente d'importantes modifications; ce malade urine peu; la quantité journalière émise est de 500 cc. Les urines sont claires, dépourvues d'albumine, mais leur analyse montre des variations de la natriurie, 7 meq et de la kaliurie qui est élevée, 26 meq.

Ces chiffres, mis en parallèle avec la natrémie, 131 meq et la kaliémie 4,4 meq évoquent un hyperaldotéronisme. Notons l'abaissement de la chlorémie, 90 et de l'azotémie, 0,25; pour les urines le taux de chlore est à 1,1 et le taux d'urée à 6.

Epreuve d'activation par l'eau

Devant ce tableau le malade est soumis à l'épreuve d'activation par l'eau, avant qu'un traitement ne soit institué.

Il absorbe en l'espace d'une demi-heure (entre 8 h 15 et 8 h 45) une quantité de 800 cc d'eau d'Evian pour 71 kg; il urine au terme des deux heures *400 cc.*

Dans le plasma et dans l'extrait la substance existe avant et après le test; mais la faible importance de l'image exprime la pauvreté du produit dans l'organisme; la tache est petite, bleue, effilée, tant pour le plasma pur que pour l'extrait où elle se distingue cependant bien mieux. Si on compare le chromatogramme obtenu avant et après surcharge on remarque qu'il n'y a pas l'accroissement habituel de la tache dans le sang

prélevé 2 heures après la boisson; les images sont strictement identiques; même hauteur, même largeur, même couleur (fig. 6 a). Elles possèdent de l'arginine dont la mise en évidence est moins nette que chez un malade normal.

En conclusion, cette épreuve nous montre chez un malade œdémato-ascitique, avec une faible miction naturelle, qu'il n'y a pas de libération du principe diurétique après la prise d'une forte quantité d'eau; cependant le malade urine la moitié de sa charge.

Evolution

Du fait de l'hyperaldostéronisme le malade est traité par une spironolactone, l'Aldactone*. A la dose de 200 mg la diurèse s'installe et plafonne entre 2,5 l et 3 l pendant 5 jours, puis persiste aux alentours de 1 litre à l'abaissement de la dose à 100 mg; le médicament interrompu, les quantités quotidiennement urinées sont de 800 cc à 1 litre. Avec ce traitement, l'ascite et les œdèmes fondent rapidement; notre malade perd en 15 jours 10 kg; il pèse alors 60 kg.

Cette thérapeutique fut complétée par l'apport d'acides aminés (ornicéthyl et arginine), d'albumine humaine, de vitamine B_1; les risques infectieux sont effacés par l'emploi de Pénicilline-Colimycine* et de Néomycine*; l'état général, dans l'espace d'une quinzaine de jours, s'est amélioré considérablement.

Cette quinzaine passée, le traitement terminé, le malade conserve sa diurèse journalière autour du litre (fig. 6 b). Les troubles électrolytiques sont entièrement corrigés.

Cette observation décrit le cas d'une cirrhose éthylique décompensée, porteuse d'une faible quantité de principe diurétique, incapable d'être libérée par l'eau mais dont l'existence coïncide avec une possibilité de miction naturelle et de réponse diurétique à l'épreuve de surcharge.

B. — Observation N° 2 - C... J., 43 ans.

De milieu éthylique, cet homme encore jeune, cantonnier de métier boit depuis l'âge de 14 ans, environ 3 litres de vin par jour.

Cette notion domine son passé pathologique, marqué par ailleurs à 13 ans, par une congestion pulmonaire et, à 17 ans, par un ulcère gastrique traité médicalement.

Histoire de la maladie

Déjà hospitalisé pour cirrhose en avril 1966, il se présente à cette époque, sous une forme compensée, sans œdème, avec une importante hépatomégalie et des perturbations biologiques

attestant la maladie (test de Hanger + +, test de Mac Lagan 16 U., test de Gros 1,8 ml — Bilirubine totale 24 mg par litre, directe 17 mg 5 par litre — B.S.P. 42,5 %).

Les tentatives de sevrage échouent très rapidement et, peu de temps après cette première alerte, le malade se remet à boire (2 à 3 litres par jour).

Un peu plus tard, il constate une baisse de son état général, puis des douleurs épigastriques non rythmées; cet état dure depuis 2 ans environ, lorsque en août-septembre 1969, il s'aggrave.

Le malade ressent alors une asthénie de plus en plus importante; ses nuits sont coupées d'insomnies, ou gênées dans le sommeil par des rêves professionnels et zoospiques; les douleurs digestives s'accentuent; des crampes musculaires, un état nauséeux quasi permanent, des vomissements et de l'anorexie accompagnent la lente formation d'un tableau œdémato-ascitique pour lequel il sera hospitalisé au mois d'octobre.

Symptomatologie

— L'état général est mauvais. Il s'agit d'un malade maigre, très fatigué. Il est pâle mais l'hémogramme est normal. Un subictère conjonctival témoigne des perturbations de la fonction biliaire dont rend compte l'élévation de la bilirubine totale 128 mg/litre, directe 88 mg/litre, indirecte 40 mg/litre.

Le pouls est régulier, normalement frappé, au rythme de 90 systoles par minute; la pression sanguine se chiffre à 15/8. Nous relevons une légère hyperthermie, 37°5 le matin, 38° le soir. La vitesse de sédimentation accélérée, 35-75, reflète la baisse de l'état général.

— L'examen clinique note des œdèmes malléolaires et une ascite modérée; le périmètre abdominal mesure 95 cm. Le foie impalpable est atrophique; il n'y a pas de splénomégalie. Mais une importante circulation collatérale indique l'existence d'une hypertension portale.

A cet état de cirrhose décompensée, évidente par la seule clinique, la biologie apporte des arguments supplémentaires.

• Les tests de floculation sont majorés :

Hanger	+ + +
Mac Lagan	7 U.; clarification + +
Gros	1,7 ml.

• L'électrophorèse des protéines donne l'image du classique « bloc des globulines bêta et gamma », élevé dans les cirrhoses (fig. 7 a).

A côté des protides totaux inchangés 80 mg par litre, l'albumine est effondrée 36,9 %, les globulines modifiées, alpha I

1,8 %, alpha II 4,3 %, bêta 10 % et gamma 46,9 %; le rapport sérine/globuline équivaut à 0,58 %. Le taux de prothrombine bas, 23 %, ne s'accompagne pas de troubles hémorragiques.

• Le cholestérol total à 1 g 65, estérifié à 2 g 05 est peu perturbé.

• Par contre, la fonction enzymatique subit les conséquences de la dégradation hépatique avec l'augmentation des phosphates alcalines 155,12 U. sma, acides 3 U. King et Amgström, des transaminases glutamo-oxaliques 550 U., glutamo-piruviques 250 U. et de la lactico-déshydrogénase 400 U.

— L'examen clinique des autres appareils ne ramène aucun signe.

— Mais, sur le plan urinaire, nous devons souligner la petite diurèse spontanée du malade qui entre dans le cadre des opsiuries : 500 cc d'urines par jour; elles sont claires, sans albumine.

-- L'étude comparée du sodium et du potassium dans le sang et dans les urines traduit un hyperaldostéronisme :

	sodium	potassium
Sang	135 meq	2,8 meq
Urines	47 meq	35 meq

A côté de ces électrolytes, le chlore est subnormal. Quant à l'urée, légèrement basse dans le sang, 0,20 g par litre, elle égale 2,5 g/litre dans les urines.

Epreuve d'activation par l'eau.

Avant la mise en traitement nous avons pratiqué, chez cet homme de 70 kg, l'épreuve d'activation par l'eau; le malade a bu 700 cc d'eau d'Evian; 2 heures après sa diurèse est faible *125 cc.*

Dans le plasma pur une même image se retrouve sur la chromatographie avant et après le test; très petite, mais visible la tache est présente, inchangée par l'ingestion de liquide. L'extrait donne un aspect semblable; avant et après surcharge un chromatogramme identique montre à la ligne de départ, bleue, peu importante, la substance diurétique dans laquelle se révèle de l'arginine (fig. 8 a et b).

En somme, chez ce malade cirrhotique présentant une faible diurèse et possédant une toute petite réaction à l'épreuve de surcharge, le principe existe, faiblement présent, nullement activé par l'eau.

Evolution (fig. 7 b).

D'abord laissé 5 jours sous des médicaments généraux et de l'Arginine-glucose*, nulle amélioration de la diurèse n'est remarquée; elle persiste aux alentours de 500 cc par jour.

L'apport d'une spironolactone, l'Aldactone*, 200 mg par jour, déclenche alors une polyurie :

1 litre pendant 1 jour,
1,5 litre pendant 3 jours,
2 litres pendant 2 jours,
2,250 litres pendant 1 jour,
2 litres pendant 4 jours,
1,5 litre pendant 1 jour,
1 litre pendant 10 jours.

Les doses d'Aldactone*, baissées à 100 mg coïncident avec la diminution de la diurèse de 2 litres à 1,5 litre; l'arrêt du traitement, 3 jours plus tard, laisse la diurèse au chiffre de 1 l. L'abdomen a un périmètre de 80 cm; il laisse percevoir l'existence d'une toute petite lame d'ascite; par contre les œdèmes ont entièrement fondu. L'état général est bon; les perturbations biologiques sont beaucoup moins apparentes; l'hyperaldostéronisme a disparu.

Est-ce que cette amélioration, cette fonte quasi totale de l'ascite, cette meilleure diurèse naturelle, coïncident avec une stimulation possible du principe diurétique ?

Deuxième épreuve d'activation par l'eau

C'est donc après traitement et sevrage des médicaments, devant le bon résultat thérapeutique observé, que le sujet absorbe 700 cc d'eau d'Evian, alors qu'il pèse maintenant 60 kg; au terme des 2 heures, il urine *250 cc*, ce qui est encore peu pour une épreuve de surcharge, mais meilleur que lors du test précédent.

Le résultat chromatographique apporte la notion d'une tache plasmatique, plus haute et plus nette qu'au premier test; mais cette image ne subit aucune stimulation après surcharge. Elle conserve, tant sur le chromatogramme du plasma pur que sur celui de son extrait, une parfaite identité avant et après l'épreuve (fig. 8 b).

Le principe, donc présent, avec ses caractères chromatographiques habituels, ne subit, après traitement, aucun effet d'activation par l'eau.

L'observation de cette cirrhose en poussée œdémato-ascitique montre l'existence d'une faible tache de principe diurétique, à la chromatographie; nullement augmentée par la surcharge cette image inchangée témoigne, soit avant traitement, soit après traitement, d'une impossibilité de stimulation par l'eau; parallèlement à ces faits, on révèle la faible réponse diurétique.

Au terme de ces observations, nous retenons, chez l'éthylique à l'état de cirrhose décompensée et possédant une faible

diurèse une conclusion commune. Le principe diurétique existe dans le sérum de ces malades; il est présent avant et après surcharge hydrique, mais il n'est pas libéré en plus grande quantité après l'ingestion d'une forte quantité d'eau; ces faits s'observent, le malade n'ayant pas reçu de médicaments; ils persistent après traitement. A ce défaut d'activation l'organisme ne réagit pas par la polyurie classique retrouvée après charge massive en eau, mais par une modeste émission d'urines.

II. Malades franchement oliguriques

Notre étude sur le pathologique, nous a conduit à observer deux malades éthyliques, en poussée œdémato-ascitique et dont la diurèse extrêmement pauvre évoque une réelle oligurie.

A. — Observation N° 3 - Mme H... E., 38 ans.

Une hépatite, en 1939, est le seul antécédent qui marque le passé de cette jeune femme; mariée, sans profession, elle a présenté une grossesse normale en 1954.

La notion d'éthylisme est difficilement avouée; sans préciser, elle prétend boire depuis longtemps, un à deux litres de vin par jour.

Histoire de la maladie

Les premiers signes remontent à 1966, coïncident avec des manifestations gynécologiques (irrégularités menstruelles), une asthénie et quelques petits troubles digestifs, le tout d'apparence banale.

Cependant, depuis 1967, elle remarque des périodes d'oligurie, spontanément résolutives et concominantes avec l'apparition d'œdèmes malléolaires, ainsi qu'une légère augmentation de l'abdomen; ces premières poussées, négligées par la malade, espacées, finalement se rapprochent de plus en plus.

Elle attendra, septembre 1969, alors que son abdomen est volumineux depuis 6 mois pour consulter son médecin de famille. Cette poussée œdémato-ascitique motive au début d'octobre l'hospitalisation de la malade.

Symptomatologie

La malade étant très asthéniée, l'interrogatoire s'avère difficile; une importante lassitude l'explique; il n'y a pas de confusion mentale; les propos sont normaux; l'ammoniémie ne dénote aucun état d'encéphalopathie porto-cave. La malade est très pâle; l'hémogramme révèle une anémie (2 millions 8 de globules rouges). Une leucocytose (13 000 globules blancs) accompagne une fièvre à 38°; l'examen clinique, les hémocultures n'apportent pas la preuve d'un foyer infectieux. Un ictère apparaît à l'inspection des conjonctives et de la paume des mains; il est

confirmé par l'augmentation de la bilirubine totale (50 mg/litre), directe (34 mg/litre), indirecte (16 mg/l.). A la maigreur du visage, du tronc, des membres qui sont le siège d'une importante amyotrophie, s'adjoignent des traînées ecchymotiques et de nombreuses taches purpuriques; le taux de prothrombine à 75 % rend compte de cette tendance aux hémorragies. Ces signes s'accompagnent d'anorexie profonde, d'état saburral digestif et d'insomnies. Le pouls est rapide, petit, à 104; la tension artérielle est à 13/8; quant à la vitesse de sédimentation, elle est fortement accélérée.

— Le syndrome œdémato-ascitique est caractéristique; à côté d'œdèmes malléolaires, l'examen clinique retient l'énorme abdomen tendu, mat, parcouru par le réseau des veines collatérales et dont l'ombilic proéminent tend à se déplisser. Le signe du flot est facilement mis en évidence. La rate est normale. Le foie semble discrètement hypertrophié.

La biologie apporte à ce tableau des éléments confirmatifs de l'état de cirrhose éthylique.

• On note l'élévation des tests de floculation :

Hanger	+ + +
Mac Lagen, opacification	7 U.; clarification + + +
Gros	1 ml.

• Les troubles protéiques sont nets; les protides totaux légèrement accrus 85 mg/litre, contrastent avec l'effondrement de l'albumine 30,6 % et les perturbations des globulines alpha I, 7,7 %, alpha II, 8,3 %, bêta 44 %; l'électrophorèse souligne bien la caractéristique hyper-bêta-gamma-globulinémie, classique de la phase de décompensation cirrhotique (fig. 9 a); Quant au rapport sérine/globuline il est égal à 0,44 %.

• Par contre, il existe peu de modification du cholestérol total 1,35 g par litre, estérifié 0,82 g/litre et de leur rapport 0,6 g.

Les variations de la fonction enzymatique complètent l'ensemble de ces recherches; les phosphatases alcalines restent peu élevées 75 U., les phosphatases acides égalent 1,5 U. King et Amgström; les transaminases sont accrues :

T.G.O.	500 U. I.
T.G.P.	14 U. I.

La lactico-déshydrogénase est modérément élevée 140 U.

— Hormis un tremblement fin des extrémités digitales, une discrète hyper-réflexie, l'examen des autres appareils est satisfaisant.

— Nous nous arrêterons, cependant, sur la fonction rénale largement modifiée puisque cette malade n'émet pas plus de *100 à 200 cc* d'urines claires, sans albumine. Cette diurèse journalière rentre dans le cadre d'une oligurie franche.

— A ce tableau s'ajoutent les perturbations électrolytiques. Si les taux du chlore et de l'urée sanguine et urinaire sont normaux, l'étude du sodium et du potassium traduit un hyperaldostéronisme

	sodium	potassium
Sang	134 meq	4,1 meq
Urines	18 meq	25 meq

Epreuve d'activation par l'eau

Que donne, avant tout traitement, dans cet état de cirrhose décompensée et oligurique, l'épreuve d'activation par l'eau ?

L'absorption en une demi-heure de 800 cc d'eau d'Evian, pour une femme de 60,800 kg est suivie, au bout de 2 heures, d'une rare émission d'urine : 5 cc. On ne peut pas parler de diurèse compensatrice à cette surcharge.

L'étude chromatographique du plasma pur et de l'extrait avant et après surcharge est en tout point comparable; le principe n'est pratiquement pas présent; la tache habituelle se distingue à peine; dans le plasma, elle se résume à un mince trait bleuâtre; dans l'extrait c'est une faible trace qui se perçoit sur la ligne de départ. L'image identique avant et après l'épreuve ne reflète aucune libération par l'eau du principe (fig. 10).

Evolution (fig. 9 b).

Le traitement courant à l'Aldactone* (spironolactone) n'apporte aucun effet diurétique même en élevant la dose de 200 mg à 300 mg.

Abandonné pour les corticoïdes, qui agissent sur la filtration glomérulaire, l'emploi de Solupred*, à la dose de 40 mg par jour, entraîne l'émission de 1 litre 700 d'urines; la malade se stabilise entre 1,700 litre et 1 litre pendant une huitaine de jours; elle pase de 57 kg à 52 kg; la dose de Solupred* baissée à 30 mg au huitième jour n'amène pas la diminution de l'effet polyurique, puisque cette malade urinera :

2 litres pendant 1 jour,
2,5 litres pendant 2 jours,
2,250 litres pendant 1 jour,
2,750 litres pendant 1 jour,
2 litres pendant 3 jours,
3,800 litres pendant 1 jour;

elle reste aux environs de 3 litres pendant 3 jours, avant de revenir aux alentours de 2 litres, 2,5 litres pendant 7 jours. Elle pèse 48 kg.

Le Solupred*, à 25 mg, est alors combiné à l'Aldactone*, 100 mg, et permet de maintenir la diurèse de 1 litre à 1,5 pendant quelques jours. La malade est alors à 46 kg; l'état général

est bon, les électrolytes mieux équilibrés, les œdèmes disparus; malgré cela persiste une très légère ascite.

Deuxième épreuve d'activation

Une deuxième épreuve d'activation par l'eau est proposée à la malade, alors que le traitement est interrompu, mais qu'une légère ascite persiste malgré la diurèse stabilisée au litre, depuis le sevrage des médicaments.

Cette malade, pesant alors 46 kg, absorbe en une demi-heure 700 cc d'eau d'Evian; une meilleure diurèse réactionnelle se fait à l'issue des deux heures; elle émet *175 cc* d'urines; ce chiffre reste cependant trop bas pour que nous puissions parler de polyurie.

Le chromatogramme est inchangé par rapport à l'épreuve précédente. Ni dans le plasma, ni dans son extrait, la substance ne devient plus apparente; réduite à une trace bleuâtre à peine visible, on peut ici encore la considérer comme inexistante. Le défaut d'image du principe, après surcharge, montre qu'il n'existe nul effet de libération (fig. 10).

En somme, la reprise est assurée par le traitement; la fluctuation importante des quantités d'urines émises durant le nycthémère renforce cette opinion. A l'arrêt du traitement, on remarque une tendance à l'effondrement en-dessous des normes physiologiques; ainsi peu de jours après la seconde épreuve de stimulation, alors que la malade ne reçoit plus de drogue, la tendance à l'oligurie apparaît, l'ascite se reconstitue; l'apport des traitements cités corrige rapidement cet effet.

A ces manifestations s'ajoute l'absence de principe diurétique; elle explique la mauvaise réponse à l'épreuve de surcharge, réponse liée au manque d'activation ou de synthèse du principe diurétique.

B. — Observation N° 4 - Mme V... D., 43 ans.

Peu d'antécédents se retrouvent dans le passé de cette jeune femme, d'origine espagnole, née à Grenade en 1926; arrivée très jeune en France, elle y vit depuis 1928; mariée en 1953 avec un ouvrier italien, elle ne travaille pas et s'occupe de ses trois enfants, pour lesquels grossesses et accouchements furent normaux.

Pas de faits pathologiques importants n'existent dans sa famille; pour sa part, en dehors des banales maladies d'enfants et d'une appendicectomie, en 1960 (Service de Chirurgie Sud), on relève une puberté tardive avec des règles apparues à l'âge de 17 ans et depuis l'existence de cycles irréguliers; on note, entre les deux premières grossesses, une fausse couche naturelle, inexpliquée à 1 mois 1/2, mais n'ayant nécessité aucun curetage.

L'interrogatoire fait ressortir la notion d'un éthylisme ancien; mais la malade avoue mal l'époque du début, les quantités absorbées et ne s'arrête qu'au premier épisode qui fit reconnaître cette toxicomanie; c'est en effet en 1964 qu'elle ressent de vagues troubles digestifs (inappétence, aigreur d'estomac, nausées, etc.) et un état d'anxiété accompagné d'un nervosisme inhabituel; elle rattache, d'elle-même, ces manifestations à la prise d'alcool, mais elle ne semble pas avoir consulté de médecin, ni tenté de sevrage; les quantités absorbées ne sont toujours pas connues. En 1968, elle subit sans succès à l'Hôpital de la Grave une cure de désintoxication. Depuis et jusqu'à l'accident actuel, elle boit régulièrement un litre et demi de vin et autant de bière dans la journée; ces chiffres avoués finalement par la malade paraissent bien inférieurs à ce qu'elle devait prendre auparavant.

Histoire de la maladie

Hormis les faits précédemment relatés, aucun signe particulier n'est évoqué par la malade; l'affection actuelle est de début récent.

C'est en effet au cours de l'été 1969, qu'elle se sent « très fatiguée »; elle remarque l'installation d'une aménorrhée durable.

L'asthénie s'intensifie peu à peu; de l'anorexie s'installe; un tremblement fin la gêne. Elle observe alors l'augmentation progressive de son abdomen, l'apparition d'un œdème malléolaire, d'abord vespéral, ensuite permanent, la raréfaction des mictions journalières.

Devant cet état général médiocre, elle consulte le médecin de famille, puis elle est hospitalisée, en octobre 1969, pour une première poussée de cirrhose éthylique décompensée avec oligurie majeure.

Symptomatologie

— Le visage émacié, la maigreur intense du tronc et des membres frappent dès le premier abord; à cela s'ajoute l'amyotrophie qui vient majorer l'asthénie de cette femme. Incapable de soutenir un effort physique elle se confine au lit, grabataire, cachectique malgré l'imposant abdomen qui d'emblée appelle à l'ascite.

L'interrogatoire est difficile; elle parle peu, comprend bien les questions, mais cherche les mots, répond lentement, avec des propos qui se font vite rares; cet état reflète une asthénie psychique; la malade n'est nullement confuse; d'ailleurs l'ammoniémie normale ne permet pas de présumer qu'il y ait un trouble encéphalique.

La pâleur du faciès, la décoloration des phalanges unguéales permettent de penser que cette malade est anémiée; en effet, le chiffre des globules rouges s'élève à 3 400 000 (les autres éléments de l'hémogramme sont normaux).

La couleur jaune franc des conjonctives et des plis palmaires diagnostique l'ictère; la fonction biliaire (comme dans toutes les cirrhoses) est particulièrement perturbée; le taux de bilirubine exprime bien cela :

bilirubine totale	26 mg/litre,
bilirubine directe	17 mg/litre,
bilirubine indirecte	9 mg/litre.

Les traînées ecchymotiques, les taches purpuriques marbrent une peau sèche, rugueuse, desquamant facilement, dépliée. La tendance aux hémorragies a son explication partielle dans l'effondrement du taux de prothrombine à 55 %.

A cette séméiologie générale, la notion d'un état saburral digestif, l'anorexie, le dégoût de la plupart des aliments, les gastralgies, nausées et vomissements renforcent le tableau d'une détérioration de l'organisme.

La vitesse de sédimentation est accélérée, 75/110; malgré un pouls régulier, normalement frappé et battant à 90, une température entre 37° et 37°5, le tableau du mauvais état général de cette femme est complété par l'instabilité tensionnelle : 14/8, 12/5...

— La cirrhose décompensée s'exprime par une ascite bien caractéristique; le ventre proémine, remonte assez haut, ce qui explique la compression thoracique et la légère dyspnée; l'ombilic se déplisse discrètement; à sa périphérie et rayonnant tout autour, la circulation collatérale dessine un important réseau bleuâtre qui se prolonge sur les flancs et rend compte de l'hypertension portale. On trouve le signe du flot; celui du glaçon est absent. L'aire de matité splénique élargie établit l'existence de l'hypertrophie de la rate. Par contre le foie impalpable, diminué à la percussion, est atrophique.

Cet état de cirrhose est aussi apparent lorsqu'on étudie les résultats de l'exploration biologique.

• Les tests de floculation gardent, malgré tout, un aspect limite :

Hanger	+ + +	
Mac Lagan, opacification	I U.	; clarification O.
Gros	1,2 ml.	

• Par contre l'analyse du protidogramme est caractéristique (fig. 11 a); les protides totaux sont dans les normes habituellement admises : 75 g. L'albumine s'abaisse à 31,4 %; les globulines se modifient :

alpha I	2,7 %,
alpha II	4,6 %,
bêta	10,8 %,
gamma	50 %.

On relève donc la typique « hyper-bêta-globulinémie » des cirrhoses; ce « bloc » est renforcé par le profil immuno-électrophorétique. Quant au rapport sérine/globuline il équivaut à 0,46 % (notons que l'abaissement signalé du taux de prothrombine s'inscrit dans les perturbations de la fonction protéique du foie).

• Le cholestérol total à 1,85 g/litre,

Le cholestérol estérifié à 1,22 g/litre, et leur rapport à 0,65 %, ont subi peu de modifications.

• Il n'en est pas de même pour les enzymes :

Phosphatases alcalines		90 U.
Phosphatases acides		1,4 U. King et Amgström,
Transaminases	T.G.O.	130 U. I
	T.G.P.	18 U. I
Lactico-déshydrogénase		220 U. I

Ces divers chiffres augmentés montrent l'incapacité de l'hépatocyte à jouer son rôle chimique.

— Ajoutons aux signes cliniques, la difficulté à faire apparaître les réflexes du membre inférieur, les bouffées tachycardiques parfois observées, la dypsnée et les quelques râles auscultés au niveau des bases pulmonaires.

— Mais surtout l'oligurie témoigne de la gravité de cette cirrhose ascitique; la diurèse journalière oscille entre *100 cc et 150 cc.*

— Un hyperaldostéronisme complète cet état typique des complications de l'éthylisme; notons en effet les chiffres de sodium et de potassium suivants :

	sodium	potassium
Sang	132 meq	4 meq
Urines	38 meq	39 meq

Pour compléter ce bilan urinaire et sanguin, disons que les taux de chlore et d'urée sont normaux.

Epreuve d'activation par l'eau

Pratiquée en dehors de toute administration de médicaments, l'épreuve d'activation est basée sur l'absorption en une demi-heure de 700 cc d'eau d'Evian, pour un poids de 64 kg; la diurèse au bout de 2 heures est très faible; la malade émet à peine *75 cc* d'urine; ce chiffre ne peut être pris en considération comme normal dans les effets d'une surcharge hydrique; il est bien inférieur aux quantités obtenues communément dans un cas similaire.

Que nous apporte la chromatographie du plasma et de son extrait avant et après la surcharge ? L'image obtenue est très loin de celle que l'on a pu décrire chez le sujet normal; le principe ne se voit pratiquement pas; dans le plasma pur, il se résume à un simple trait mince et petit, en-dessus du dépôt; de même dans l'extrait, la tache est peu apparente. Nous pouvons décrire cet aspect sur les chromatogrammes avant et après surcharge; c'est donc qu'il n'y a pas eu de libération du principe (fig. 12).

Ce cas d'ascite avec oligurie franche s'accompagne donc de 2 caractères; tout d'abord le principe diurétique est inexistant, car on ne peut pas tenir compte d'une image aussi pauvre, dans laquelle on ne découvre même plus l'arginine retrouvée largement chez le normal; d'autre part, la prise massive d'eau n'entraîne pas l'apparition d'une image qui évoquerait réellement le principe diurétique.

Evolution (fig. 11 b).

L'évolution de la maladie nous révèle de gros troubles de la diurèse.

— L'oligurie persiste durant les 6 premiers jours, alors que la malade reçoit des médicaments généraux (vitamine K_1, Tridocémine*, Tridocélan*) des antibiotiques du fait de la fébrilité et des risques d'infection qu'il convient de juguler (Penicilline-colimycine*), des analeptiques du cœur (camphre et Heptamyl*) imposés par la chute tensionnelle qui se manifeste un peu plus chaque jour; à côté elle est perfusée avec l'Arginine-glucose*. Ce traitement, s'il améliore nettement l'état général, ne corrige en rien l'hyperaldostéronisme et n'aide nullement la miction à réapparaître.

— L'emploi d'une spironolactone est alors nécessaire; placée sous Aldactone*, à la dose de 200 mg, pendant une semaine la malade n'a qu'une faible reprise de la diurèse :

500 cc au deuxième jour pendant 2 jours,
750 cc pendant 1 jour,
1000 cc les quatre jours suivants.

— L'ascite s'écoulant lentement, le traitement étant peu efficace et l'hyperaldostéronisme amélioré, c'est à un corticoïde que l'on demande d'aider la filtration glomérulaire; la malade est soumise au Solupred*, à la dose de 40 mg; pendant 6 jours, alors qu'il est utilisé séparément, il maintient la diurèse aux alentours du litre d'urine par jour; au total la malade ayant perdu 1 kg (63 kg) et l'ascite restant toujours importante l'Aldactone* est reprise combinée avec la cortisone.

— Cette association classique d'une spironolactone et d'un corticoïde, lors des cirrhoses en phase ascitique, se traduit dans le cas présent par une particulière instabilité mictionnelle; la

malade reçoit pendant 8 jours, 200 mg d'Aldactone* et 40 mg de Solupred*; avec ces doses elle atteint une miction de 2 litres au premier jour, puis reste les jours suivants entre 1 litre et 2 litres; elle dépasse 2 litres au 8e jour du traitement; c'est alors que le Solupred* est abaissé à 30 mg; cette dose donnée 5 jours avec 200 mg d'Aldactone* stabilise la diurèse aux alentours de 1,5 litre. Les 5 jours suivants, les doses de 100 mg d'Aldactone* et de 25 mg de Solupred* données alors s'accompagnent d'un abaissement de la diurèse aux alentours du litre. Pesant 59 kg, la malade garde une ascite avec un état général bien meilleur mais qui a nécessité l'apport d'albumine humaine par 3 fois. Si bien, qu'au terme de ce traitement, elle urine mal pour la rétention hydrique qu'elle présente.

Cependant, elle conserve les variations mictionnelles que nous avons signalées pendant les 6 jours qui suivent l'arrêt des drogues.

Qu'apporte chez cette malade dont la diurèse est si difficile à rétablir une 2e épreuve de surcharge hydrique ?

Deuxième épreuve d'activation par l'eau

Urinant spontanément 1 litre, pesant 57 kg, conservant l'ascite moins volumineuse qu'au début, la malade supporte une seconde épreuve d'activation par l'eau, après sevrage des médicaments.

La prise de 700 cc d'eau d'Evian est suivie à la fin des 2 heures d'une émission de *250 cc* d'urine; ce chiffre bien meilleur qu'à l'épreuve précédente est-il l'amorce d'une polyurie ?

Le chromatogramme n'apporte, par contre, aucune modification nouvelle. Le principe n'apparaît pas plus dans le plasma pur lors de la deuxième épreuve qu'au cours du test précédent : un modeste trait au-dessus de la ligne de départ; l'extrait ne donne pas lui non plus de renseignement nouveau par rapport à l'épreuve que nous avions pratiquée au préalable : une infime trace bleuâtre surmonte le dépôt. On peut donc dire devant ce chromatogramme identique au précédent que la substance reste absente, après surcharge (fig. 12).

En somme, le principe diurétique très difficilement caractérisable dans le cas présent n'apparaît pas lorsque le sujet absorbe une forte charge d'eau dans les conditions précédemment définies; si la diurèse est meilleure lors de cette deuxième épreuve nous croyons que cet effet est une conséquence des traitements diurétiques antérieurs qui permettent à la malade d'uriner 1 litre par jour.

Evolution depuis le sevrage des médicaments

Mais cette diurèse spontanée s'effondre très rapidement, retombe aux alentours de 500 cc deux jours après cette deuxième

épreuve et tend à s'abaisser encore, pendant les trois jours qui suivent. Malgré le bon état général qui permet maintenant à la malade de se lever, de circuler, de converser sans difficulté, l'ascite se reforme.

Devant l'échec des traitements diurétiques classiques, nous avons pensé que l'administration du principe diurétique (non retrouvé sur les chromatogrammes) permettrait de faire face à cette nouvelle poussée d'oligurie majeure.

Essai clinique

Le principe diurétique a été préparé à partir de 50 ml de lymphe prélevé sur un chien en surcharge hydrique (1/5e du poids corporel). Extrait par l'Amberlite I.R., selon la technique précédemment décrite, puis évaporé à sec, le résidu est repris par 50 ml de sérum chloruré-sodé à 9/1000. Cette préparation entraîne la miction des petits animaux de laboratoire (rats en particulier), sans effet toxique.

La totalité de la drogue n'a été administrée qu'en une fois, par crainte de manifestations allergiques du fait de sa nature peptidique, en une perfusion lente au rythme de 1 goutte toutes les 10 secondes.

Une sonde vésicale permet un prélèvement d'urine toutes les 5 minutes.

La pression sanguine est constamment surveillée; avant l'épreuve elle est de 14/7.

• Effet immédiat. 5 à 6 minutes après le début de l'ingestion, la malade se met à uriner. Cette miction se maintient de façon régulière durant 4 heures au rythme de 100 à 150 cc par heure, si bien que le volume urinaire atteint 500 cc durant cette première période.

Pendant les 8 heures suivantes les mictions s'espacent un peu, devenant moins abondantes; cependant au bout des 8 heures la malade a uriné 600 cc.

Durant les 12 heures suivantes, l'émission d'urine continue régulièrement, pour atteindre 500 cc au bout de cette demi-journée.

• Effet nycthéméral. En somme, dans la journée qui a suivi l'administration de l'extrait la malade a uriné 1,600 litre.

Tout s'est passé comme si le principe actif avait relancé la diurèse; l'émission d'urines d'abord régulière et importante se ralentit ensuite mais ne cesse pas; cet effet, comparé à ceux des traitements antérieurs, est presque aussi efficace et voisin de celui obtenu par l'Aldactone* pure, le Solupred* pur ou par l'association Aldactone*-Solupred*.

• Effet ultérieur. La diurèse spontanée persiste pendant une huitaine, la malade urinant journellement 1 litre à 1 litre 200. La drogue semble alors avoir une efficacité prolongée.

Cependant au bout de huit jours la diurèse s'abaisse entre 700 et 800 cc sans toutefois atteindre l'oligurie précédemment constatée; pour améliorer le volume urinaire on administre à nouveau l'association Aldactone*-Solupred* (100 mg-30 mg) à cette malade dont l'ascite a considérablement diminué et dont l'état général est bon, avec une nette amélioration sur le plan biologique.

Nous devons signaler que l'injection du principe diurétique n'a entraîné qu'une petite baisse tensionnelle, d'ailleurs très transitoire. Les urines prélevées lors de l'épreuve ont montré une diminution du taux de potassium; aucune autre manifestation, ni allergique, ni hyperthermique n'a été constatée.

De cet essai clinique nous retiendrons le relancement de la diurèse et la persistance de cet effet, aux alentours des valeurs physiologiques, quelques jours.

Dans cette observation de cirrhose éthylique ascitique et franchement oligurique, nous retenons l'absence de principe diurétique dans le plasma avant et après traitement et l'effet bénéfique de l'administration du principe diurétique, durant une huitaine de jours.

L'ensemble des observations de malades ascitiques franchement oliguriques nous conduit à conclure sur le défaut de principe diurétique, son impossibilité à apparaître après surcharge hydrique, son utilité mentionnée, dans le cas précédent, lors de la reprise de la diurèse.

Les diverses observations que nous avons rapportées suggèrent des résultats similaires (tableau n° 4); dans le cas des cirrhoses éthyliques, ascitiques, opsiuriques on note :

— un défaut ou une rareté de principe diurétique,
— une absence de stimulation par l'apport massif d'eau,
— une faible diurèse répondant à l'épreuve.

Ces faits peuvent, dès lors, être discutés.

3. — DISCUSSION DE L'ETUDE PATHOLOGIQUE

A partir des observations cliniques, que nous venons d'étudier, s'établissent des relations entre le manque de principe diurétique, le défaut d'activation et le problème général de la diurèse.

C'est ce que, sous 2 rubriques, nous allons envisager en discutant nos résultats.

I. Caractères des formes cliniques observées

L'étude clinique s'est adressée au même cadre pathologique; si nous rappelons schématiquement les éléments essentiels de nos observations, nous pouvons montrer qu'elles possèdent des caractères communs permettant de comparer les résultats de nos recherches.

— Sur le plan clinique, tous les malades sont des cirrhotiques, dont l'éthylisme ancien est formel. Leur maladie est évoluée; pour trois d'entre eux, il s'agit d'une première décompensation, pour l'un d'eux, d'une seconde manifestation. Après une période prodromique semblable, on retrouve les mêmes signes généraux : asthénie, maigreur, pâleur, subictère, anorexie, fébrilité (dans 2 cas très caractéristiques), tendance à la baisse tensionnelle. Le syndrome fonctionnel, fréquent, se ressent dans toutes les observations : troubles digestifs, troubles gynécologiques, etc... Quant aux signes physiques, ils se résument dans l'ascite, accompagnée de circulation collatérale accentuée, de splénomégalie (modérée pour 2 malades), d'atrophie du foie dans 3 cas, d'une légère hyperthrophie chez un sujet, ce qui n'exclut en rien la cirrhose. Notons la pauvreté des signes d'accompagnement, quelques troubles neurologiques. Par contre, la fonction urinaire retient par ses larges perturbations; tous les malades certes urinent, mais ils urinent fort mal ou fort peu; à partir des problèmes de la diurèse nous avons envisagé 2 catégories de malades, tous opsiuriques, mais les uns oliguriques vrais, les autres possesseurs d'une émission spontanée plus importante.

— A l'unité clinique s'adjoint l'unité biologique que les examens complémentaires permettent d'évoquer.

Le mauvais état général a sa confirmation dans une vitesse de sédimentation, que nous avons toujours vu accélérée, dans l'anémie qui caractérise les 2 observations féminines, qui, par ailleurs, sont celles d'oliguriques vraies.

Mais c'est surtout le syndrome biologique des cirrhoses qui reste incontestable, malgré l'apparence normale de certains tests pratiqués; l'ensemble des recherches portant sur la fonction hépatique établit, par les résultats, pour la plupart mauvais, l'inaptitude de la glande hépatique à remplir son rôle physiologique normal. L'inflammation se traduit dans les variations et l'accentuation des tests de floculation. L'insuffisance cellulaire s'exprime, tant par l'élévation des transaminases que par les modifications de l'activité protéique; si le taux des protéines totales est normal, la chute du chiffre de l'albumine et de la prothrombine à côté de l'hyper-bêta-gamma-globulinémie, illustre bien la dégradation de l'hépatocyte incapable de remplir son rôle dans le métabolisme des protéines; par contre, les fonctions

glycogéniques et lipidiques paraissent beaucoup moins altérées; mais les troubles enzymatiques souvent signalés sont aussi des stigmates de cette inactivité de l'hépatocyte.

A cela, s'ajoutent les perturbations de l'activité biliaire; le taux exagéré de la bilirubine en reste la preuve. Il faut mentionner, dès lors, les effets rétentionnels, qui s'expriment cliniquement par l'ictère et biologiquement par l'accroissement de la bilirubine directe et des phosphatases alcalines.

Un dernier élément, constant dans toutes les observations, se doit d'être rappelé; le remaniement, lié aux phénomènes hydriques et atteignant les électrolytes (sodium et potassium) nous a permis, en comparant les taux urinaire et sanguin, de montrer l'existence chez les malades d'un hyperaldostéronisme.

En conséquence, il s'agit bien de cirrhose éthylique en poussée œdémato-ascitique, toutes opsiuriques, toutes analogues cliniquement et biologiquement.

II. Principe diurétique et cirrhose décompensée

La similitude de réponse lors de l'épreuve de surcharge hydrique s'inscrit dans l'ensemble des manifestations que nous venons de rappeler.

— Il y a, tout d'abord, un manque de principe diurétique; en effet, le produit est rare pour certains, absent pour d'autres.

Cette notion persiste, avant et après surcharge; les chromatogrammes sont identiques; dans le plasma pur la tache est à peine perceptible ou inapparente. L'extrait montre, lorsque le principe se caractérise un peu dans le plasma, une modeste présence de substance dans laquelle on peut, cependant, décrire de l'arginine; par contre, si l'image plasmatique n'apporte rien, l'extrait ne donne qu'une trace bleuâtre insignifiante, n'appelant pas à la présence de produit actif (fig. 13). C'est bien un défaut de principe diurétique qui se retrouve dans les diverses observations.

Sa recherche, après traitement, aboutit au même résultat; c'est donc dire que les médicaments employés n'activent nullement l'apparition du principe diurétique, mais qu'ils agissent indirectement sur les effets de la rétention hydrique.

Dès lors, cette faible représentation de substance active ou son absence peut être imputée aux lésions de l'hépatocyte que nous avons dit incapable, en particulier, de réaliser son action au cours du métabolisme des protéines; or, le principe diurétique se révèle par chromatographie avec des techniques de caractérisation des protéines plasmatiques et il est possesseur dans sa molécule d'arginine; nous avons souligné, auparavant, les troubles de la fonction arginasique décrits lors des cirrhoses. Mais peut-être, cette perturbation s'inscrit aussi dans

l'ensemble des désordres biologiques qui empêchent l'adaptation normale à l'état de surcharge hydrique et par ailleurs d'ascite.

Il y a ensuite un défaut d'activation; l'image inchangée, avant et après l'épreuve, évoque cette absence de libération.

Cela contraste avec l'effet de la surcharge hydrique de l'homme normal. L'eau ingérée en quantité abondante est capable alors d'entraîner la stimulation du principe diurétique; chez nos malades, la substance faisant défaut, elle n'est, ni accrue lorsqu'elle existe un peu, ni synthétisée lorsqu'elle n'existe pas.

Pourtant, dans l'ascite de l'éthylique, la lymphogénèse est accentuée. On peut donc présumer que le manque de libération, lui aussi, a pour cause, ou la déchéance hépatique, ou les troubles de la régulation hydrique, peut-être la conjonction des deux faits.

Il y a enfin une corrélation avec la diurèse; l'eau apportée en excès n'entraîne pas la classique polyurie réactionnelle.

Avant traitement chez les malades portant une trace de principe, une faible diurèse répond au test d'activation; par contre, chez ceux dépourvus de substance la miction est minime.

Après traitement, l'élimination meilleure de la charge ne correspond pas à une libération de principe, mais certainement aux conséquences générales des médicaments employés et dont l'effet s'est traduit par le relancement mictionnel, la fonte de l'ascite, une régulation plus efficace des mouvements de l'eau.

A côté du problème de la réaction diurétique à l'épreuve de surcharge, ce manque de principe actif n'est-il pas, en grande partie, le responsable de l'opsiurie observée chez l'ascitique qui peut se comparer à un organisme surchargé ? Deux ensembles de constatations répondent à cette interrogation. En premier lieu, la relation entre chromatogramme et opsiurie; aux malades porteurs d'une petite tache répond une faible miction spontanée (nos 2 premières observations); aux malades ne possédant pas de substance correspond une oligurie profonde (les deux observations suivantes). En second lieu, cette idée est renforcée chez la malade dépourvue de principe diurétique, par la réapparition rapide d'une miction et sa persistance aux alentours des normes physiologiques durant quelques jours après la perfusion unique et lente du produit inexistant dans son organisme.

En somme, le principe diurétique peut être considéré comme un facteur intervenant dans la miction lors d'un état de surcharge hydrique et jouant un rôle, par son défaut, dans la genèse des troubles diurétiques de la cirrhose décompensée.

De ces observations cliniques se dégage un certain nombre d'idées générales. Chez l'éthylique en état de cirrhose décompensée le principe diurétique est soit très peu présent, soit

inexistant; n'y a-t-il pas là une relation avec le degré de l'atteinte hépatique, avec les troubles métaboliques liés à l'insuffisance cellulaire et avec l'impossibilité d'adaptation à l'état de surcharge hydrique ? A cette absence de substance active correspondent le manque de libération et la pauvreté de la miction compensatrice; l'opsiurie de l'ascitique peut appartenir au même défaut de substance active.

CONCLUSION

La pathologie des cirrhoses décompensées offre donc des perspectives nouvelles dans l'étude du principe diurétique; elle souligne qu'ascite et oligurie ont pour corollaire la disparition de la substance et l'impossibilité d'action de celle-ci; ce fait s'ajoute aux importantes perturbations biologiques d'un foie déchu et d'un organisme dépourvu d'une glande essentielle à son fonctionnement normal, aussi bien que dégradé dans ses viscères par les effets du toxique.

Enfin, n'y a-t-il pas dans ces recherches une preuve indirecte et supplémentaire du rôle physiologique auquel peut prétendre le principe diurétique ?

CONCLUSION GÉNÉRALE

La lymphe apporte donc au sang le principe diurétique. On peut l'y mettre en évidence par chromatographie en couche mince, sur gel de silice G, après entraînement à l'ammoniaque/alcool et révélation à la ninhydrine-collidine. Dans le plasma pur, son image se caractérise par une tache fixée à la ligne de départ, en forme de flamme et colorée en bleu clair. Dans l'extrait obtenu par l'Amberlite IR le produit est beaucoup plus évident; la tache s'élève et s'amincit au fur et à mesure et se colore en bleu; dans ce chromatogramme, de l'arginine peut être décrite.

Nos recherches ont porté, tout d'abord, sur le sujet à l'état basal.

Il s'agit de l'analyse chromatographique du plasma faite avant toute surcharge, alors que l'Homme ou le Chien sont à jeun, sans prise aucune d'eau, d'aliments ou de drogues.

Le chromatogramme montre alors, chez l'animal comme chez l'Homme sain, le principe diurétique avec les caractères que nous avons signalés précédemment.

Pa contre, chez l'éthylique en poussée d'ascite, la tache chromatographique disparaît.

Cette différence permet d'opposer normal et cirrhotique.

Nos recherches ont porté ensuite sur le sujet soumis à une épreuve de surcharge hydrique.

Il se trouve dans les conditions de jeûne précédemment indiquées; il reçoit une quantité d'eau définie proportionnellement au poids du corps, ingérée dans un laps de temps très court.

Ici encore une identité existe entre le chien éveillé en état de surcharge hydrique et l'Homme sain ayant pris une forte

quantité d'eau; la tache que nous avons observée s'agrandit en conservant les caractères chromatographiques déjà indiqués. Il y a donc *activation* par l'eau du principe diurétique (fig. 14).

Chez le cirrhotique l'image garde son aspect antérieur; elle ne subit aucune modification après surcharge. Il n'y a donc pas *activation* par l'eau du principe diurétique dans ce cas (fig. 14).

Tout comme à l'état basal, après surcharge, une différence existe entre le normal et le cirrhotique.

Nos recherches ont aussi envisagé les relations qui unissent le principe actif à la réponse diurétique des états de surcharge hydrique.

Après l'ingestion importante d'eau, tant chez l'animal que chez l'Homme sain, apparaît une polyurie compensatrice classique dans ces conditions d'étude, recherchée lors de certaines surcharges hydriques; au fur et à mesure que la diurèse augmente, la tache chromatographique s'étend; du principe dépend la réponse diurétique; ainsi au bout de 2 heures quand l'image est bien apparente, bien accrue, la miction atteint son maximum.

Lors des ascites de l'éthylique cette réponse diurétique n'apparaît pas; le malade urine peu; à cette faible miction correspond le chromatogramme que nous avons déjà cité : inexistence du principe diurétique, inexistence, après surcharge, de sa libération.

Les différences, préalablement soulignées dans l'étude chromatographique du principe, se poursuivent dans celles des phénomènes diurétiques.

Nos recherches nous autorisent enfin à nous interroger sur l'interprétation des faits que nous avons observés.

— Un parallèle s'établit entre le Chien et l'Homme sain. Tous deux possèdent une miction physiologique satisfaisante. Tous deux présentent dans leur sang le principe diurétique à l'état basal.

Tous deux subissent un effet de libération par la surcharge hydrique responsable de l'agrandissement de la tache chromatographique qui rend compte du principe diurétique.

Tous deux voient en réponse à la majoration de l'image, à l'augmentation du principe diurétique, s'établir, après surcharge hydrique, une polyurie compensatrice.

Nous pouvons assimiler chez des mammifères les phénomènes observés et considérer la présence du principe diurétique dans le sang avant surcharge hydrique, la libération de cette substance par l'eau, la réponse diurétique qui s'en suit, comme une donnée physiologique, utile à l'équilibre du normal.

— Entre le sujet sain et le malade atteint de cirrhose éthylique décompensée il existe une opposition que nous avons re-

trouvée lors de l'étude du principe diurétique, à l'état basal avant surcharge hydrique, après surcharge hydrique et lors de la réponse diurétique.

Le manque de principe diurétique et le défaut de libération ou de synthèse sont certainement consécutifs aux effets de la cirrhose éthylique; le foie, anatomiquement transformé, détruit, sclérosé, devient une glande inerte dont les multiples fonctions biologiques ne trouvent plus la possibilité d'être assurées. Les fonctions métaboliques sont mal assumées, en conséquence de larges modifications dans les mécanismes chimiques de l'organisme existent et, ont pour cause, la destruction de l'hépatocyte, autant que les effets de l'intoxication alcoolique sur les autres viscères. L'ascite se constitue dans l'ensemble des perturbations liées à la cirrhose; elle crée un état de surcharge hydrique au cours duquel tout comme chez le normal, la lymphogénèse est accrue; mais la déchéance des organes empêche les phénomènes d'adaptation classiques à l'état de surcharge hydrique, si bien que cette rétention ascitique se trouve accompagnée d'une opsiurie. Aux effets de la cirrhose s'adjoint le manque de principe non synthétisé, non stimulé par la rétention ascitique, autant que par un test de surcharge hydrique. Il ne peut donc servir à forcer la diurèse de ce surchargé et à permettre l'écoulement des liquides retenus. Quant aux traitements employés dans les ascites, ils modifient les facteurs de régulation dont ils recréent l'équilibre et rétablissent ainsi la diurèse; leur efficacité semble cependant limitée puisque, bien souvent, à l'arrêt du médicament, succède une nouvelle poussée d'ascite.

Le principe diurétique, facteur de la polyurie des surcharges hydriques, absent dans la cirrhose, ne peut engendrer la miction réactionnelle à ce cas particulier que constitue l'ascite. Redonné par voie parentérale, dans un cas, il nous a permis de constater qu'il agissait bien comme un des élémets nécessaires au rétablissement de la miction.

— De ce rôle, chez le cirrhotique, et malgré les différences qui existent entre pathologique et normal, ne peut-on rapprocher certains caractères ?

Nous avons vu que chez les malades étudiés, tous opsiuriques, le principe manque avant l'épreuve de surcharge hydrique; mais nous avons signalé que certains en possédaient des traces et ces mêmes sujets présentent une faible miction naturelle; ceux, au contraire, chez qui il est absent n'ont pratiquement pas la possibilité d'uriner spontanément. L'injection, enfin, comme nous l'avons pratiquée s'accompagne d'un effet mictionnel. Pourquoi, dès lors, le principe diurétique n'entrerait-il pas en jeu dans les phénomènes naturels de la miction ?

En effet, chez l'animal, ce principe diurétique existe avant surcharge; remarquons que le Chien possède une diurèse nocturne convenable dont nous avons contrôlé les quantités. Chez l'Homme sain, ce principe se trouve dans le sang, avant toute charge hydrique; nous avons signalé que les quantités urinées étaient physiologiques. Ces faits sont rapprochables et peuvent être mis en parallèle avec la relation entre principe diurétique et diurèse naturelle détruite chez le cirrhotique.

En somme, le principe diurétique ne serait-il pas sécrété et stimulé physiologiquement à l'état basal ? Sa présence, avant surcharge hydrique, accompagnée d'une diurèse naturelle normale, son absence, chez le cirrhotique, corollaire de l'opsiurie de l'ascitique, évoque un rôle du principe diurétique dans le déterminisme de la miction physiologique.

Son défaut dans la cirrhose décompensée évoque, à son tour, un rôle dans le déterminisme de l'opsiurie.

Quant aux effets de la surcharge hydrique, responsable d'une activation, chez le normal, du principe diurétique et par là de la polyurie compensatrice, on peut penser qu'il s'agit d'un facteur d'adaptation à l'état de surcharge; ce facteur, synthétisé, rendu mieux apparent par l'apport d'eau massif, est une des conditions nécessaires pour permettre la polyurie. Dans l'ascite, surcharge pathologique, le principe non présent à l'état basal, ne permet pas, par une activation naturelle engendrée par la rétention, la création d'une miction réactionnelle.

En conclusion, nos recherches expérimentales ont montré par chromatographie en couche mince sur gel de silice G, l'existence dans la plasma du principe diurétique, primitivement décrit dans la lymphe. Un extrait a pu être réalisé sur l'Amberlite I.R.

L'étude expérimentale sur le chien prouve la présence du produit à l'état basal; ce principe est libéré de façon importante après surcharge hydrique. Il est responsable de la polyurie compensatrice.

Chez l'Homme sain, les mêmes constatations ont pu être établies. Le principe diurétique existe avant surcharge hydrique et se trouve libéré après absorption. Il engendre la polyurie.

Dans les deux cas, le travail du foie est normal, les métabolismes sont bien réglés et en particulier celui de l'arginine; ce corps est présent dans les constituants du principe diurétique. Cet ensemble isolé par chromatographie et extrait à partir du sérum participe au contrôle des mouvements de l'eau; chez l'animal et chez l'homme sain il est un facteur physiologique, peut être actif sur la diurèse naturelle, permettant l'adaptation à un état de surcharge hydrique.

Dans les formes ascitiques de la cirrhose éthylique, le principe diurétique est peu présent, absent dans certains cas. Cela explique peut-être l'opsiurie de ces surcharges pathologiques. L'ingestion massive d'eau n'entraîne pas chez ces malades une libération du produit; à la surcharge aucune polyurie ne répond. Ces malades ont tous une destruction majeure de l'hépatocyte, une déficience extrême des divers métabolismes; on peut par là présumer du défaut en principe diurétique. Son manque entre dans la pathogénie de l'opsiurie. Apporté par voie intraveineuse chez une malade oligurique majeure et ascitique le principe diurétique permet l'écoulement des liquides retenus et rétablit la diurèse naturelle.

Produit physiologique, ne deviendrait-il pas une drogue au pouvoir thérapeutique ? N'y a-t-il pas, un jour, dans l'utilisation de ce principe diurétique une intéressante perspective pharmacologique ?

Vu le Président du Jury
Le Professeur A. BAÏSSET

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 17 février 1970

Le Doyen,
Président du Conseil transitoire de Gestion

Pour le Doyen :

L'Assesseur,
J. BREUILLAUD

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME DE PLASMA DE CHIEN

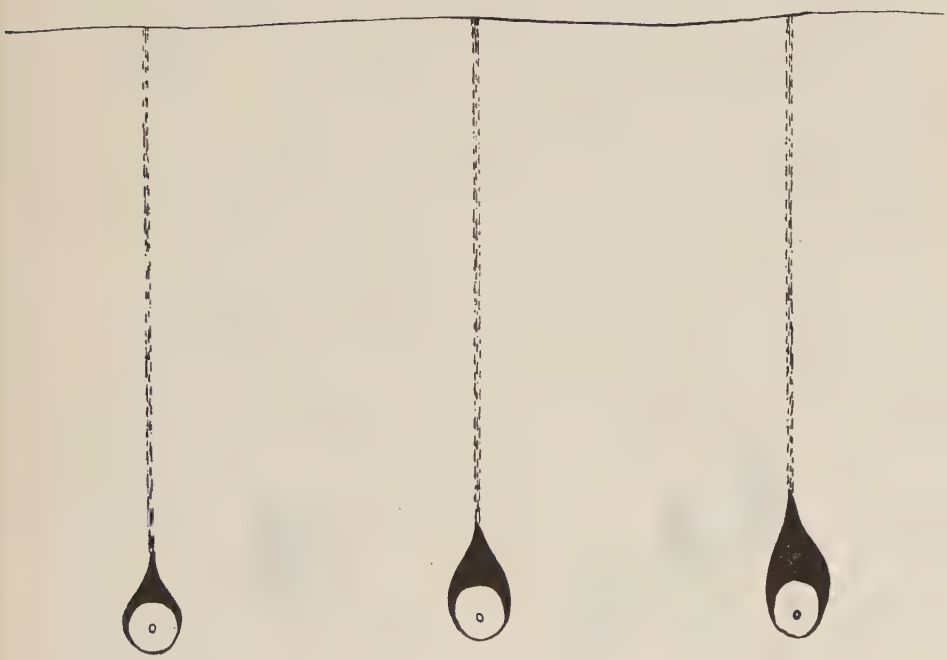
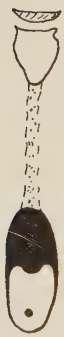


Figure 1

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME D'EXTRAIT DE PLASMA CHEZ LE CHIEN EVEILLE



Avant surcharge

2 h après surcharge

Figure 2

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME DE PLASMA ET D'EXTRAIT PLASMATIQUE CHEZ LE CHIEN EVEILLE

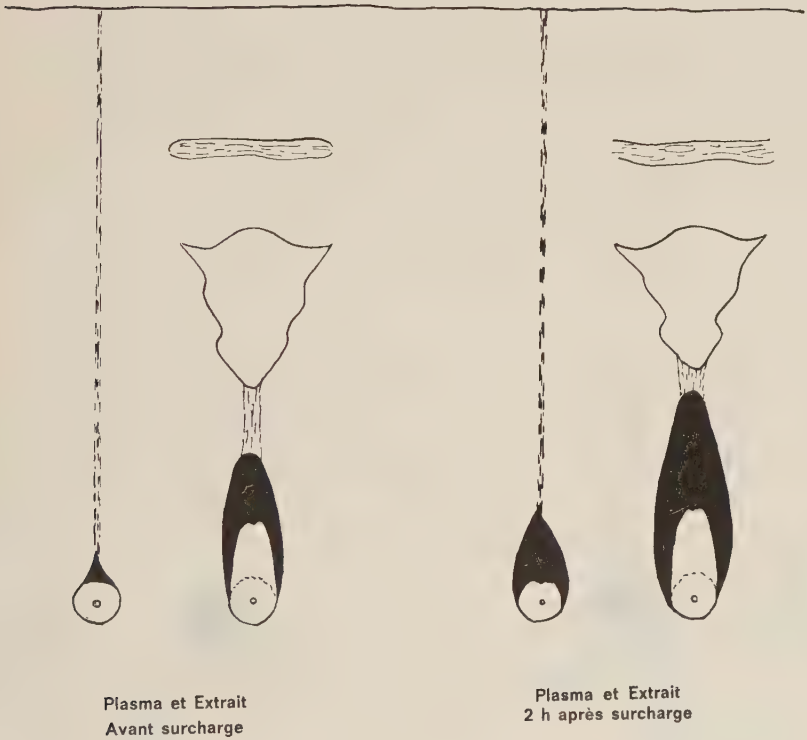


Figure 3

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME D'EXTRAIT DE PLASMA CHEZ L'HOMME SAIN

(Observation n° 3 - P... J. - homme - 47 ans)

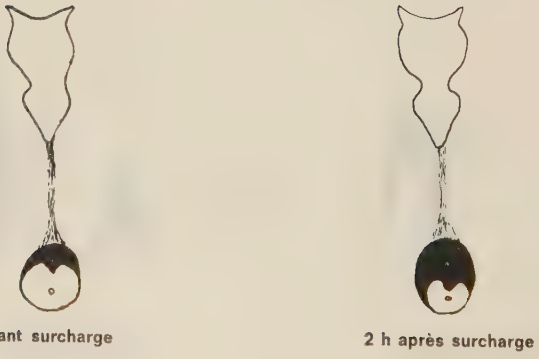


Figure 4a

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME DE PLASMA ET D'EXTRAIT PLASMATIQUE CHEZ L'HOMME SAIN

(Observation n° 4 - D... Z. - femme - 60 ans)

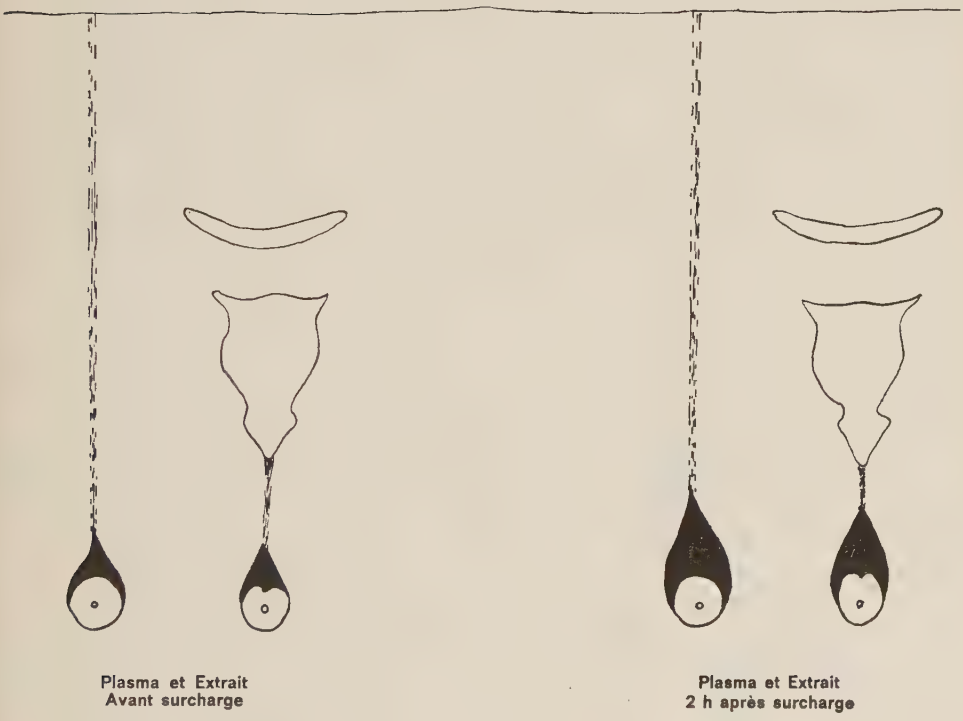


Figure 4b

OBSERVATION N° 1 (A... J.-M. - 57 ANS)
REPRODUCTION DU PROTIDOGRAMME

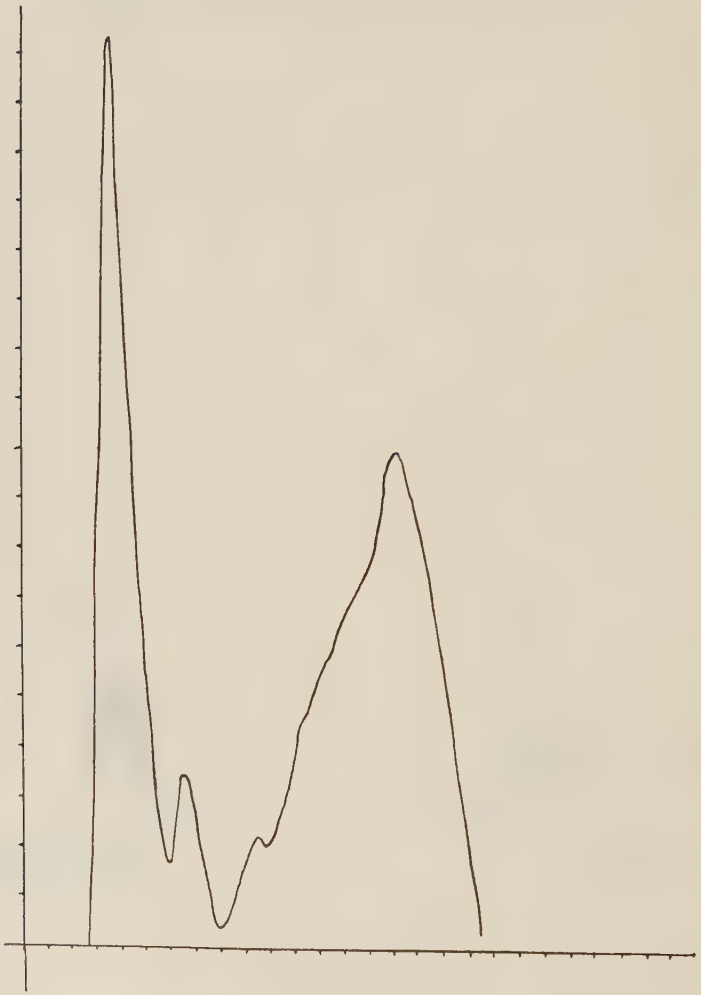
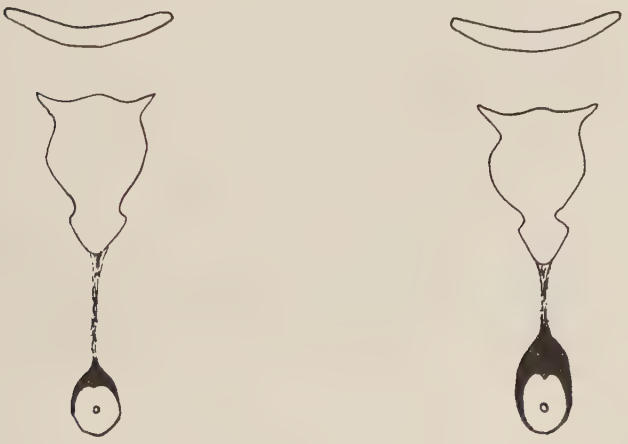


Figure 5

OBSERVATION N° 1 (A... J.-M. - 57 ANS)
REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME D'EXTRAIT PLASMATIQUE



Avant surcharge

2 h après surcharge

Figure 6a

OBSERVATION N° 1 (A... J.-M. - 57 ANS)
COURBE DE DIURESE

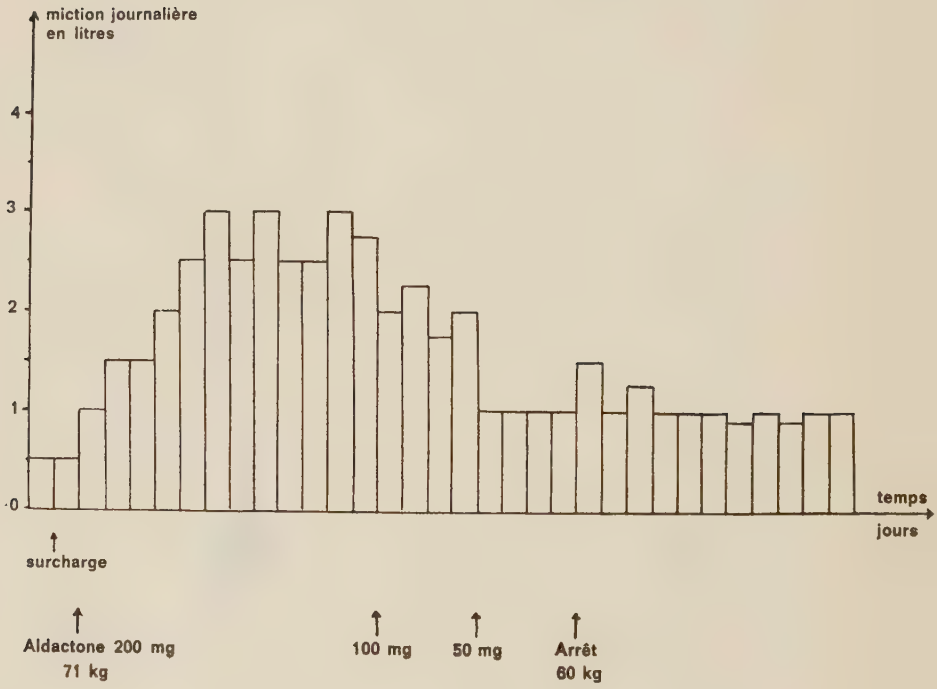


Figure 6b

OBSERVATION N° 2 (C... J. - 43 ANS)
REPRODUCTION DU PROTIDOGRAMME

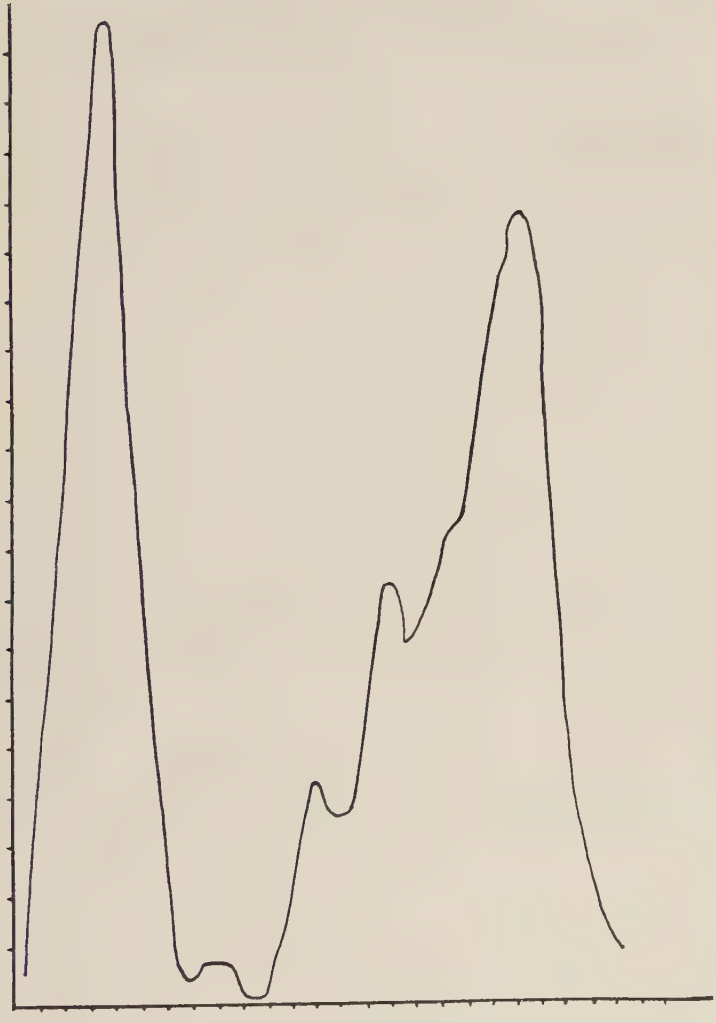


Figure 7a

OBSERVATION N° 2 (C... J. - 43 ANS)
COURBE DE DIURESE

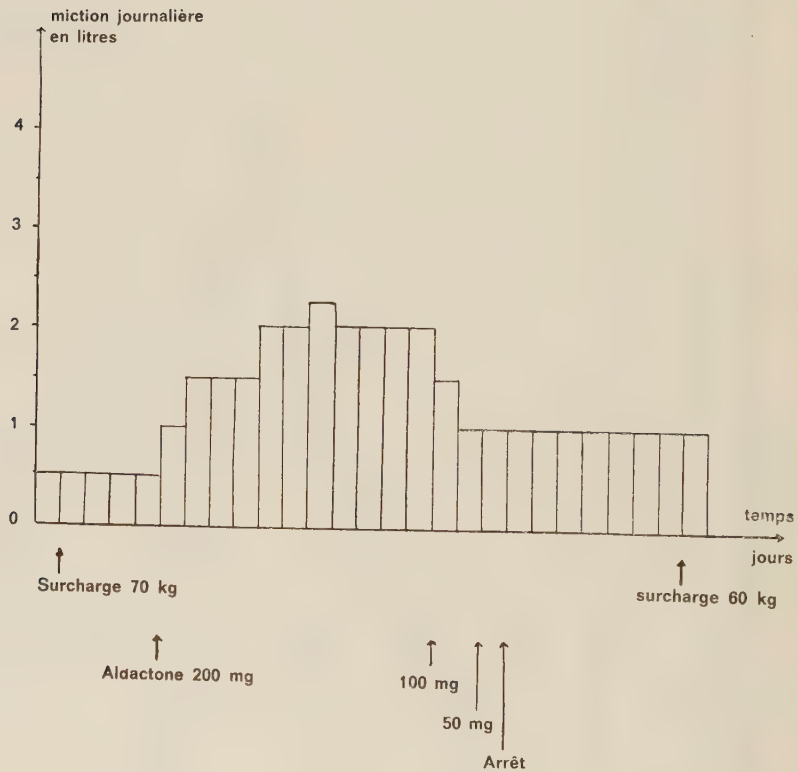


Figure 7b

OBSERVATION N° 2 (C... J., 43 ANS)
REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME DE PLASMA

Figure 8a

OBSERVATION N° 2 (C... J. - 43 ANS)
REPRODUCTION DE CHROMATOGRAMMES D'EXTRAIT PLASMATIQUE

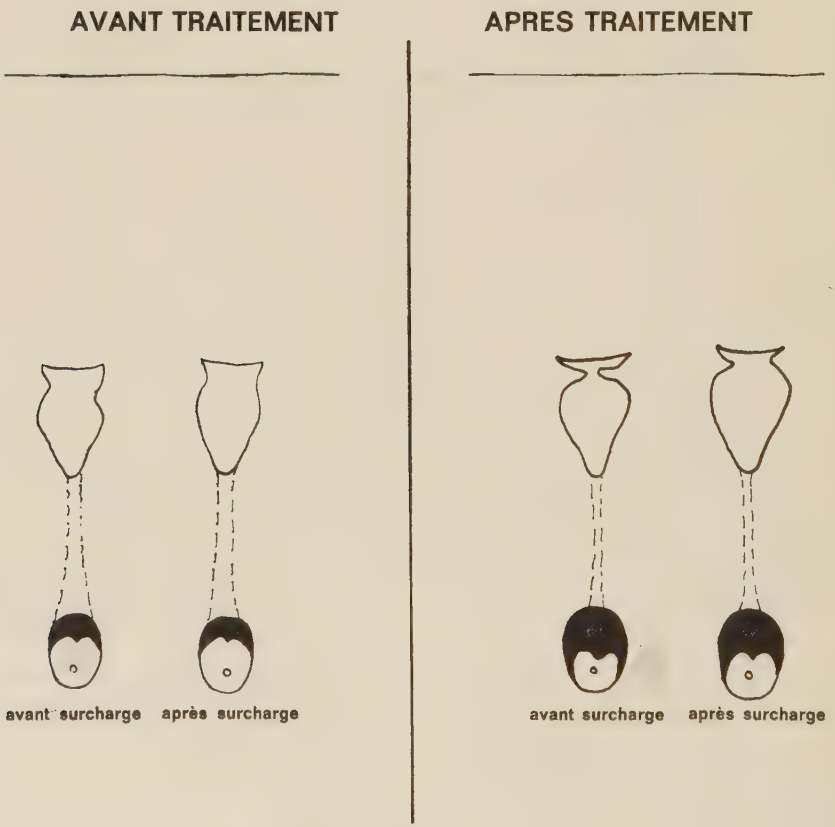


Figure 8b

OBSERVATION N° 3 (H... E. - 38 ANS)
REPRODUCTION DU PROTIDOGRAMME

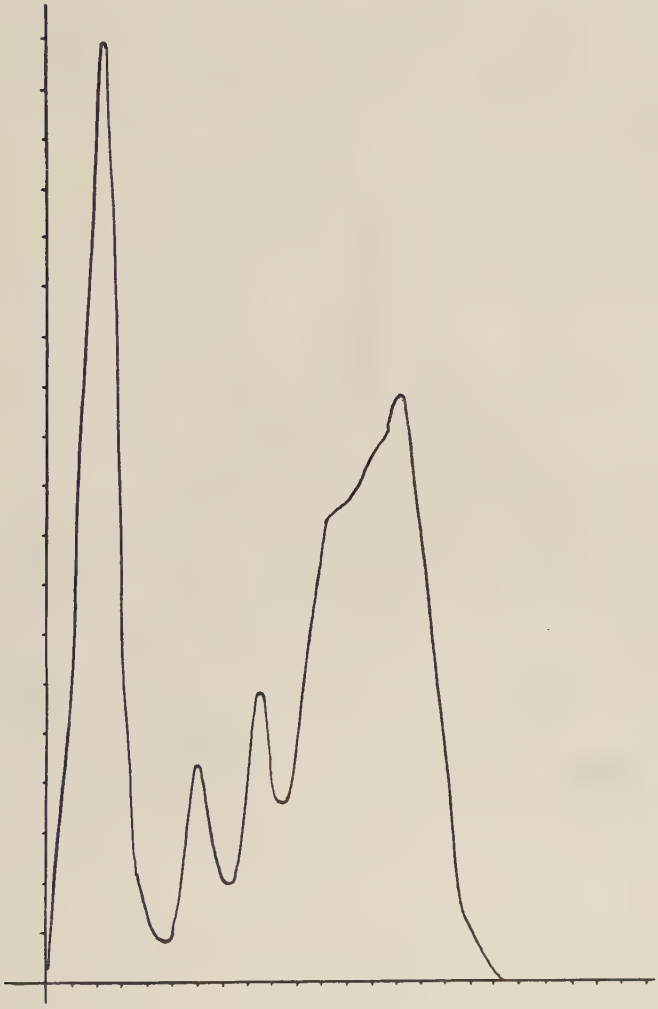


Figure 9a

OBSERVATION N° 3 (H... E. - 38 ANS)
COURBE DE DIURESE

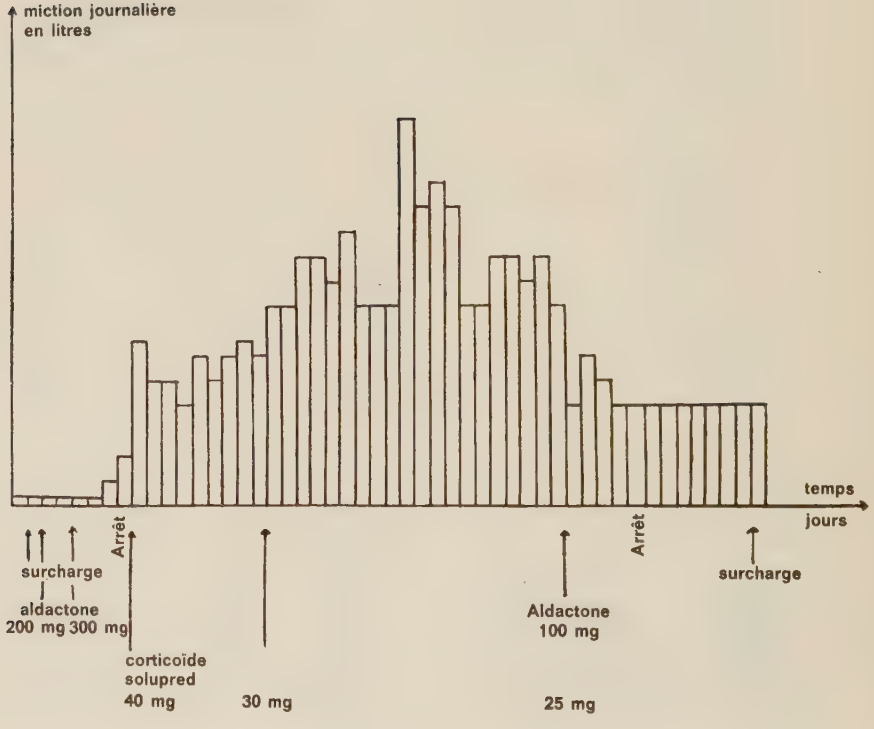


Figure 9b

OBSERVATION N° 3 (H... E., 38 ANS)
REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME DE PLASMA

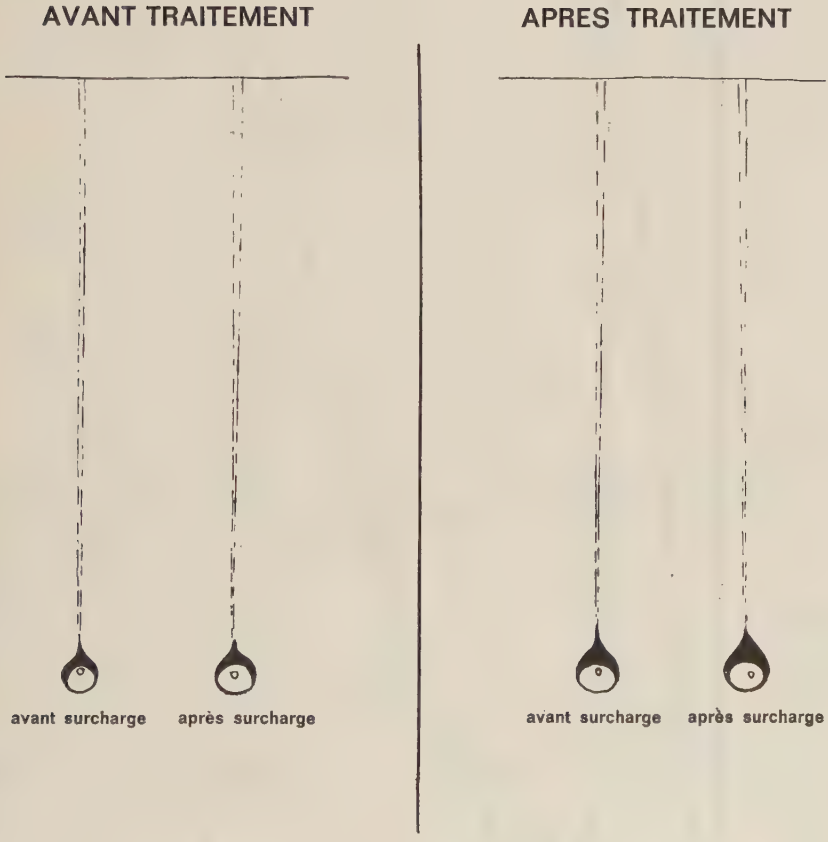


Figure 10

OBSERVATION N° 4 (V... D. - 43 ANS)
REPRODUCTION DU PROTIDOGRAMME

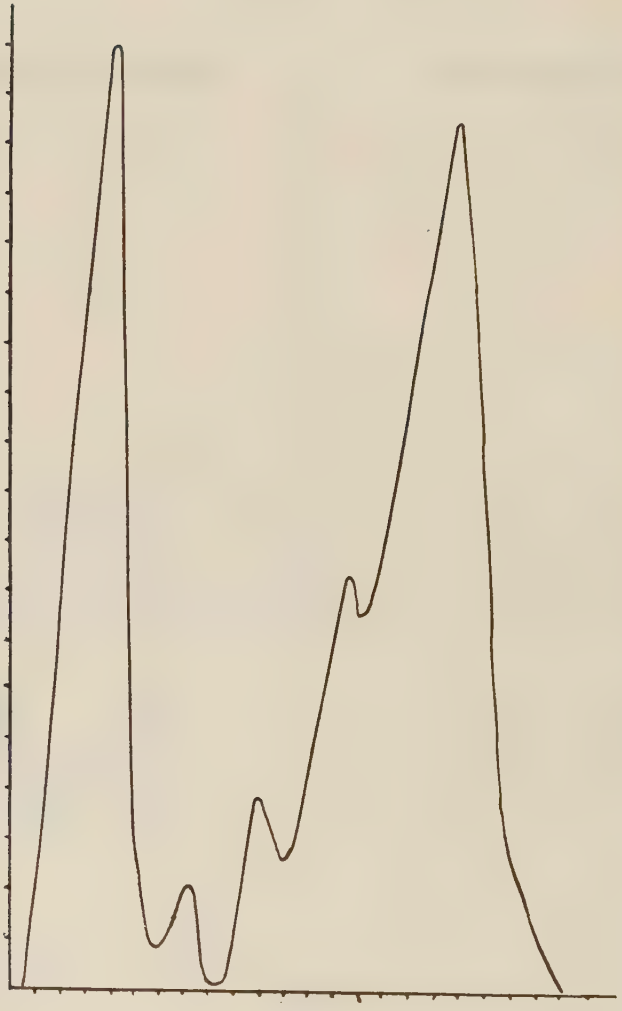


Figure 11a

OBSERVATION N° 4 (V... D. - 43 ANS)
COURBE DE DIURESE

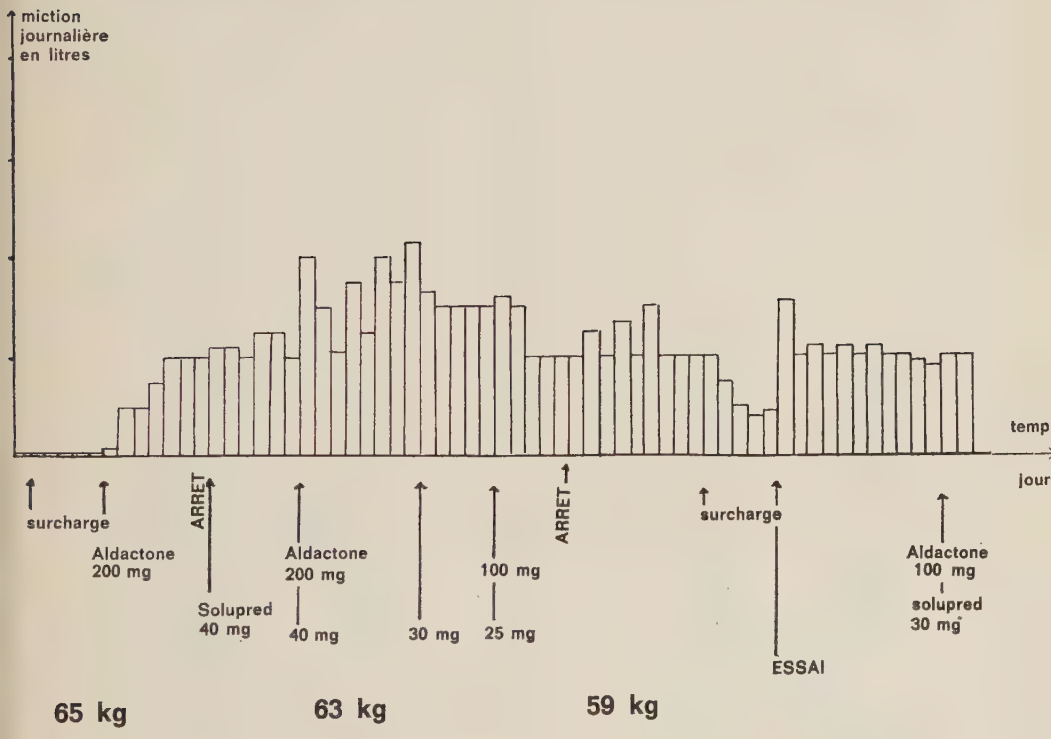


Figure 11b

OBSERVATION N° 4 (V... D. - 43 ANS)
REPRODUCTION DE CHROMATOGRAMMES D'EXTRAIT PLASMATIQUE

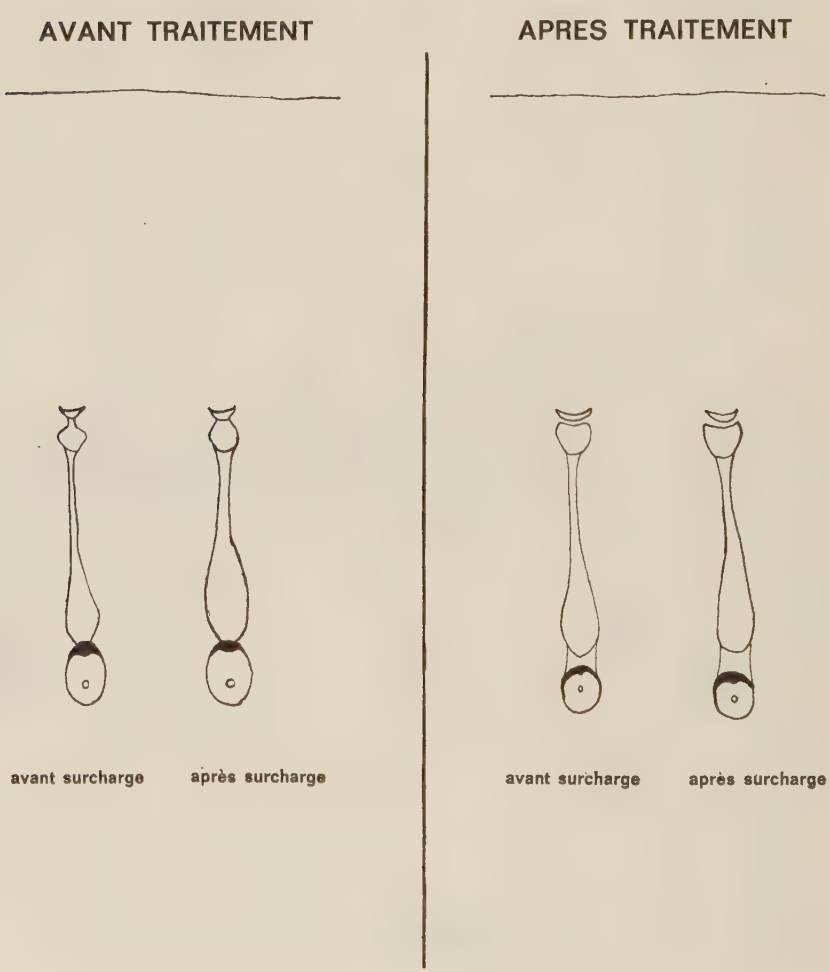
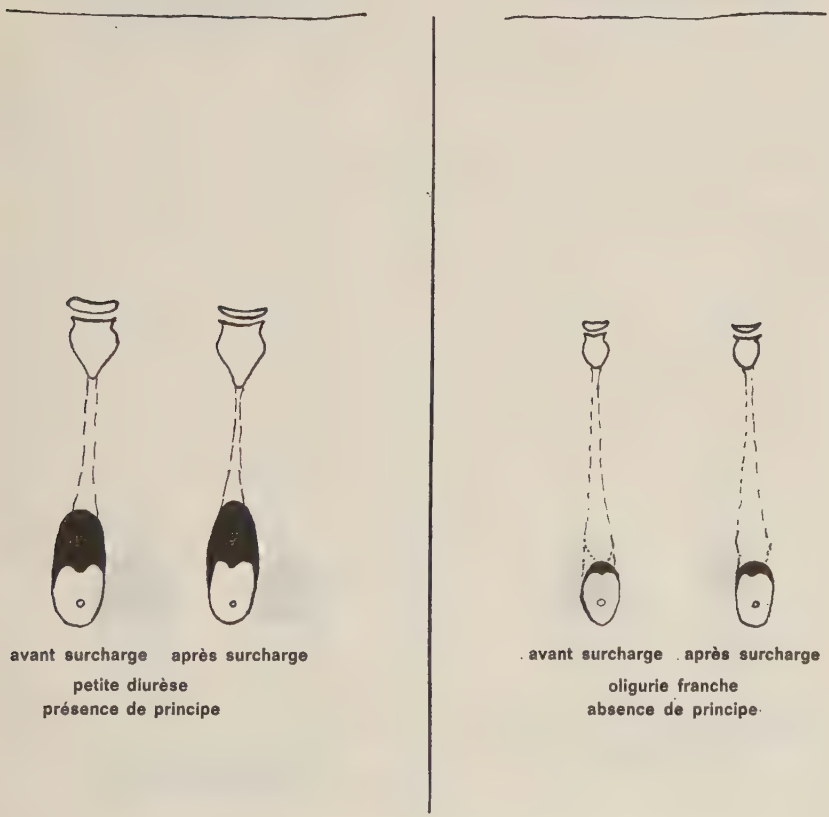


Figure 12

REPRODUCTION D'UN CHROMATOGRAMME D'EXTRAIT DE PLASMA CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CIRRHOSE ETHYLIQUE DECOMPENSEE



(Observation N° 1 - A... J.N., 57 ans) (Observation N° 4 - V... D., 43 ans)

Figure 13

REPRODUCTION DE CHROMATOGRAMMES D'EXTRAIT PLASMATIQUE

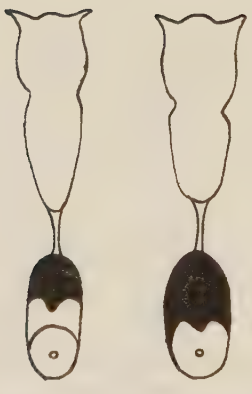
CHEZ

UN SUJET SAIN

et

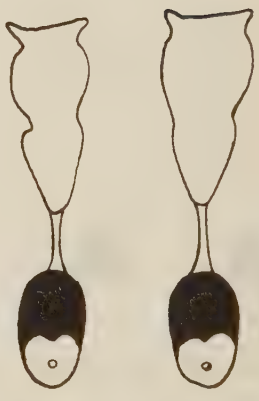
CHEZ

UN SUJET CIRRHOTIQUE ETHYLIQUE, ASCITIQUE ET OPSIURIQUE



avant surcharge après surcharge

effet de stimulation



avant surcharge après surcharge

présence de principe mais pas de stimulation

(Observation normale N° 3)
(P... J., 47 ans)

(Observation pathologique N° 2)
(C... J., 48 ans)

Figure 14

RESULTATS COMPARES ENTRE LA DIURESE ET LA RECHERCHE DU PRINCIPE DANS LE PLASMA DU CHIEN

CHIENS expérimentés	AVANT SURCHARGE		Surcharge hydrique	APRES SURCHARGE				
				1 h		2 h		
	diurèse nocturne	chromato-gramme petite tache	20 cc/kg	diurèse à 1 h	chromato-gramme tache plus gde	diurèse à 2 h	diurèse totale	chromato-gramme tache bien plus grande
Expérience n° 1 courant-roux 18 kg mâle	0	9 h 30 +	360 cc	50 cc	10 h 30 + +	70 cc	11 h 30 120 cc	+ + +
Expérience n° 2 berger-brun 18 kg mâle	35 cc	8 h 30 +	360 cc	55 cc	9 h 30 + +	70 cc	10 h 30 125 cc	+ + +
Expérience n° 3 berger-brun 15 kg mâle	80 cc	8 h 30 +	300 cc	15 cc	9 h 30 + +	100 cc	10 h 30 115 cc	+ + +
Expérience n° 4 bâtard-jaune 18 kg mâle	90 cc.	8 h 45 +	360 cc	110 cc	9 h 45 + + +	120 cc	10 h 45 230 cc	+ + + +
Expérience n° 5 courant-brun 18 kg mâle	25 cc	8 h 30 +	360 cc	50 cc	9 h 30 + +	50 cc	10 h 30 100 cc	+ + +

TABLEAU N° 1

RESULTATS COMPARES CHEZ LE CHIEN ENTRE LA DIURESE ET LA RECHERCHE DU PRINCIPE DANS LE PLASMA ET SON EXTRAIT

CHIENS expérimentés	AVANT SURCHARGE			surcharge hydrique	APRES SURCHARGE					
					1 h		2 h			
	diurèse nocturne	chromato-gramme petite tache		20 cc/kg	diurèse à 1 h	chromato-gramme tache plus gde	diurèse		chromato-gramme tache bien plus grande	
		plasma	extrait			plasma	à 2 h	totale	plasma	extrait
Expérience n° 1 berger-blanc 15 kg mâle	0	9 h +	+	300 cc	100 cc	10 h + +	50 cc	11 h 150 cc	+ + +	+ + +
Expérience n° 2 berger-chamois 21 kg mâle	0	9 h 30 +	+	420 cc	60 cc	10 h 30 + +	220 cc	11 30 280 cc	+ + +	+ + +
Expérience n° 3 courant-beige 23 kg mâle	70 cc	9 h +	+	460 cc	25 cc	10 h + +	140 cc	11 h 165 cc	+ + +	+ + +
Expérience n° 4 berger-noir 18 kg mâle	70 cc	9 h 15 +	+	360 cc	30 cc	10 h 15 + +	150 cc	11 h 15 180 cc	+ + +	+ + +
Expérience n° 5 garde-noir 14 kg mâle	0	8 h 30 +	+	280 cc	40 cc	9 h 30 + +	120 cc	10 h 30 160 cc	+ + +	+ + +

TABLEAU N° 2

RESULTATS COMPARES CHEZ L'HOMME SAIN ENTRE LA DIURESE ET LA RECHERCHE DU PRINCIPE DANS LE PLASMA ET L'EXTRAIT PLASMATIQUE

SUJETS SAINS		avant surcharge		Surcharge hydrique	2 h après surcharge		
		chromatogramme petite tache				chromatogramme tache bien plus grande	
observation	diurèse journalière	plasma	extrait	10 à 15 cc/kg	diurèse à 2 h	plasma	extrait
1		8 h		8 h à 8 h 30		10 h 30	
F... R.F. 26 ans 1/2 70 kg homme	1 000 à 1 500 cc	+	+	1 000 cc	600 cc	+ + +	+ + +
2		8 h 45		8 h 45 à 9 h		11 h	
B... C. 27 ans 78 kg homme	≃ 1 000 cc	+	+	900 cc	700 cc	+ + +	+ + +
3		8 h		8 h à 8 h 20		10 h 20	
P... J. 47 ans 57 kg homme	1 500 cc	+	+	650 cc	550 cc	+ + +	+ + +
4		8 h		8 h à 8 h 30		10 h 30	
D... Z. 60 ans 74 kg 500 femme	1 000 cc	+	+	1 000 cc	900 cc	+ + +	+ + +
5		8 h 40		8 h 40 à 9 h 15		11 h 15	
P.. J. 64 ans 75 kg 6 homme	≃ 1 000 cc	+	+	800 cc	600 cc	+ + +	+ + +

TABLEAU N° 3

RESULTATS COMPARES ENTRE LA DIURESE ET LA RECHERCHE DU PRINCIPE DANS LE PLASMA ET L'EXTRAIT AU COURS DES CIRRHOSES ETHYLIQUES AVEC ASCITE ET OPSIURIE

	OBSERVATION	Poids	Diurèse journalière	Avant surcharge chromatogramme (tache) plasma	Avant surcharge chromatogramme (tache) extrait	Surcharge hydrique 10-15 cc/kg	2 h après surcharge Diurèse à 2 h	2 h après surcharge chromatogramme (tache) plasma	2 h après surcharge chromatogramme (tache) extrait	Poids	Diurèse journalière	Avant surcharge chromatogramme (tache) plasma	Avant surcharge chromatogramme (tache) extrait	Surcharge hydrique 10-15 cc/kg	2 h après surcharge Diurèse à 2 h	2 h après surcharge chromatogramme plasma	2 h après surcharge chromatogramme extrait
Petite diurèse	1 A... J.M. 57 ans homme	71 kg	500 cc	+	+	800 cc	400 cc	+	+								
	2 C... J. 43 ans homme	70 kg	550 cc	+	+	700 cc	125 cc	+	+	60 kg	1 000 cc	+ +	+ +	700 cc	250 cc	+ +	+ +
Oligurie franche	3 H... E. 38 ans femme	60,8 kg	100-200 cc	0	0	800 cc	5 cc	0	0	46 kg	1 000 cc	0	0	700 cc	175 cc	0	0
	4 V... D. 43 ans femme	64 kg	100-150-cc	0	0	700 cc	75 cc	0	0	57 kg	1 000 cc	0	0	700 cc	250 cc	0	0

TABLEAU N° 4

BIBLIOGRAPHIE

Abdon A., Reinhardt W. O., Taver H. — Plasma protein equilibrum between blood and lymphatic protein.
(*J. Biol. chem. Juanary* 1952.)

Ambard L., Schmid F. — De la diurèse aqueuse.
(*Bulletin de la Société de Biologie de Strasbourg*, 101, 1929.)

Ascite cirrhotique : approche de son mécanisme.
(*Journal de Médecine de Montpellier. Janvier* 1967, n° 1.)

Baïsset A. — La régulation endocrinienne des mouvements de l'eau.
(*La Physiologie Française contemporaine. Masson.*)

Baïsset A., Boer A., Guilhem A., Montastruc P. — Stimulation du cortex surrénal par la surcharge hydrique chez le rat.
(*C. R. Soc. Biol.* 1957, 151.)

Baïsset A., Cotonat J., Dechaumont J. et Montastruc P. — De la surcharge hydrique sur la circulation lymphatique. Action diurétique de la lymphe.
(*C. R. Soc. Biol.* 1968, 12.)

Baïsset A., Cotonat J., Guiraud R., Montastruc P. et Serres P. — Effets de la surcharge hydrique sur la circulation lymphatique chez le chien. Mise en évidence d'un principe diurétique dans la lymphe.
(*C. R. Acad. Scien. Paris*, 9 Juin 1969, T. 268.)

Baïsset A. et Montastruc P. — Modifications de la diurèse après distension de l'oreillette gauche. Rôle de l'hormone anti-diurétique.
(*Path. Biol.* 1959, 7.)

Baïsset A. et Montastruc P. — La régulation des volumes des liquides extra-cellulaires.
(*Rev. Franç. Etude clin. Biol.* 1961, 6.)

Baïsset A. et Montastruc P. — La régulation des volumes liquidiens.
(*Carnets d'anesthésiologie* 1962, 10.)

Bénézech C. — L'eau base structurale et fonctionnelle des êtres vivants.
(*Masson et Cie, Paris* 1962.)

Bernard Cl. — Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme.
(*Baillères Paris* 1859.)

Bernard Cl. — Leçons sur les phénomènes de vie communs aux animaux et aux végétaux.
(*Baillères Paris* 1867.)

Bernard Cl. — Introduction à la Médecine Expérimentale.
(*P. Beltond Paris* 1966.)

Birchard W. H., Prout T. E., William T. F. et Rosenbaun J. D. — Diuretic responses to oral and intravenous water load in patients with hepatic cirrhosis.
(*J. Lab. and Clin. Med., July* 1956.)

Cattan R. — Diagnostic et traitement des ascites cirrhotiques.
(*Les cahiers du collège de Médecine* 1959.)

Cirrhoses du foie. Problèmes actuels.
(*Le revue du Praticien* 1964, 14, n° 20.)

Cotonat J. — Contribution à l'étude expérimentale des réactions endocriniennes d'adaptation à la surcharge hydrique.
(*Thèse de doctorat en Pharmacie* 1959.)

Cotonat J. — Contribution à l'étude des réactions homéostasiques à la surcharge hydrique.
(*Thèse de Doctorat en Sciences* 1967.)

Fourcade Cl. — L'oligurie chez le cirrhotique (à propos de 99 cas).
(*Thèse de doctorat en Médecine, Bordeaux* 1956.)

Gadrat J., Ribet A., Suduca P., Escat J., Pascal J. P., Thalamas B. — Traitement des cirrhoses.
(*Rev. Méd. Toulouse* 1965, p. 108.)

Gadrat J., Ribet A., Suduca P., Frexinos J., Duffaut M., Faure A. — Etude laparoscopique de 220 cirrhoses du foie. Confrontation avec les signes cliniques biologiques et histologiques.
(*Rev. Méd. Toulouse,* 1967, p. 549.)

Hagan and Jetel. — Mesurement of arginase activity.
(*Anal. Biochem. Mars* 1968.)

Launoy L. — Physiologie, 1943.

Montastruc P. — Régulation des mouvements de l'eau.
(*Physiologie* (*Kayser*) T. I, *Flammarion Paris* 1963.)

Montastruc P. — Les compartiments hydriques de l'organisme et leurs régulations.
(*Biologie,* T. II, *Flammarion* 1965.)

Mourgue H., Baret R., Chancel J. et Broc A. — L'arginine — structure et propriétés — métabolisme chez les vertébrés et les invertébrés, les micro-organismes et les végétaux — applications à la thérapeutique. 1966.

Paget H., Coustenoble P. et Foubert A. — Annales biologie clinique 1966-26.
(*Méthode chromatographique.*)

Pathologie lymphatique.
(*Gazette médicale de France, Décembre* 1968, n° 31.)

Paupe J. et Haurat J. P. — Exploration des états de déshydratation et hyperhydratation.
(*Rev. du Praticien, T.* 12, n° 13 *bis.*)

Robinson E. J., Power M. M. et Kepler E. J. — Two new procedures to assisting in recognition exclusion of Addison disease; premilare report.
(*Proc. staff. Med. Mayo. Clin.* 1951.)

Rouvière H. — Anatomie des lymphatiques de l'Homme.
(1932, *Masson Paris.*)

Rouvière H. et Valette E. — Physiologie du système lymphatique — formation de la lymphe — circulation lymphatique normale et pathologique.
(1932, *Masson Paris.*)

Ruazuyak I. — New study on physiological and pathology lymph.
(*Minerva Med. May* 1954.)

Traitement des cirrhoses du foie par l'arginine.
(*Semaine des hôpitaux de Paris* 1961.)

Verney E. B. — Antidiuretic hormon and the factors which determine its release.
(*Proc. Roy. Soc. London* 1947.)

Warseman R. and Mayerson M. S. — Plasma lymphatic and urin studies after dextran infusion.
(*An. J. Physio. October* 1952.)

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION GENERALE	14
PREMIERE PARTIE :	
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA SURCHARGE HYDRIQUE	17
— Introduction	19
— Effets de la surcharge hydrique sur l'organisme	21
— Mécanisme d'adaptation à la surcharge hydrique	22
— Rôle de la lymphe dans la réponse diurétique	24
— Conclusion	28
DEUXIEME PARTIE :	
RECHERCHES EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN	29
— Introduction	31
— Protocole expérimental	33
— Techniques de recherche du principe diurétique	34
— Preuves de l'existence dans la plasman du principe diurétique	36
— Conclusion	40
TROISIEME PARTIE :	
RECHERCHES SUR L'HOMME NORMAL	43
— Introduction	45
— Techniques de recherche	47
— Compte rendu des observations de sujets normaux	48
— Preuves chez l'Homme normal de l'existence du principe diutique	52
— Conclusion	54
QUATRIEME PARTIE :	
RECHERCHES CHEZ LE MALADE ATTEINT D'ASCITE ET D'OPSIU-PAR CIRRHOSE ETHYLIQUE	55
— Introduction	57
— Rappel des divers problèmes concernant la cirrhose éthylique	59
— Observations cliniques et compte rendu des recherches faites sur le malade	64
— Discussion de l'étude pathologique	81
— Conclusion	86
CONCLUSION GENERALE	87
BIBLIOGRAPHIE	118

Imprimerie du Sud, 24, rue de Négreneys - Toulouse
Dépôt légal n° 591